

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie, Geschäftsführender

Direktor: Prof. Dr. med. C. Vogelmeier

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit der Schön-Klinik Berchtesgadener Land, Abteilung

Pneumologie, Chefarzt Prof. Dr. med. A.R. Koczulla

**Die Auswirkungen von nicht-invasiver Beatmung (NIV) auf die
periphere Oxygenierung der Muskulatur, Herzkreislauf und
körperliche Leistungsfähigkeit bei COPD Patienten mit schwerer
Hyperkapnie**

Inaugural Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Julian Felix Jürgen Oversohl

aus Starnberg

Marburg 2020

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie, Geschäftsführender

Direktor: Prof. Dr. med. C. Vogelmeier

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit der Schön-Klinik Berchtesgadener Land, Abteilung

Pneumologie, Chefarzt Prof. Dr. med. A.R. Koczulla

**Die Auswirkungen von nicht-invasiver Beatmung (NIV) auf die
periphere Oxygenierung der Muskulatur, Herzkreislauf und
körperliche Leistungsfähigkeit bei COPD Patienten mit schwerer
Hyperkapnie**

Inaugural Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Julian Felix Jürgen Oversohl

aus Starnberg

Marburg 2020

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 04.12.2020

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan i.V. der Prodekan: Herr Prof. Dr. R. Müller

Referent: Herr Prof. Dr. K. Kenn

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. T. Steinfeldt

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	3
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	6
<i>1 Einleitung</i>	9
1.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	9
1.1.1 Epidemiologie	9
1.1.2 Wirtschaftliche Bedeutung	10
1.1.3 Ursachen der COPD	11
1.1.3.1 Genetische Faktoren	12
1.1.3.2 Sozioökonomische Faktoren	12
1.1.4 Definition & Pathophysiologie	12
1.1.4.1 Inflammation, Dysregulation der Immunantwort	13
1.1.4.2 Systemische Inflammation	14
1.1.4.3 Oxidativer Stress	15
1.1.4.4 Becherzellhyper- /metaplasie	15
1.1.4.5 Glatte Muskelzellen	16
1.1.4.6 Fibrosierung und Remodelling	16
1.1.4.7 Alveolare Destruktion und Lungenemphysem	16
1.1.4.8 Pulmonaler Hypertonus	17
1.1.5 Symptome	17
1.1.6 Komorbiditäten	19
1.1.7 Diagnostik	20
1.1.8 Stadieneinteilung	20
1.1.9 Therapie	22
1.1.10 Pneumologische Rehabilitation	25
1.2 Pathophysiologie der Atempumpe	26
1.2.1 Respiratorische Insuffizienz und Hyperkapnie	27
1.2.2 Erhöhung der Atemarbeit bei COPD	28
1.2.2.1 Hyperinflation, Gas-trapping	28
1.2.2.2 Statische Hyperinflation	28
1.2.2.3 Dynamische Hyperinflation	29
1.3 Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei COPD	30
1.3.1 Dysfunktion der Extremitätenmuskeln bei COPD	30
1.3.2 Dynamische Hyperinflation bei körperlicher Betätigung	31
1.3.3 Interaktionen von Atemmuskulatur und Beinmuskulatur	32
1.4 Nicht-invasive Ventilation (NIV)	33
1.4.1 NIV-Langzeittherapie	35

1.4.2 NIV als Unterstützung der Atemmuskulatur	37
2 Fragestellung	38
2.1 Hintergrund der Studie	38
2.2 Ziel der Studie	39
3 Patienten und Methoden	41
3.1 Studiendesign	41
3.2 Ethikantrag	41
3.3 Patienten	41
3.3.1 Patientenkollektiv	41
3.3.2 Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien für die Studienteilnahme	41
3.3.2.1 Einschlusskriterien	41
3.3.2.2 Ausschlusskriterien	42
3.3.2.3 Abbruchkriterien	42
3.3.3 Einverständniserklärung	42
3.4. Studienablauf	42
3.4.1 Studientag 1	44
3.4.2 Studientag 2	44
3.5 Verwendete Messmethoden	46
3.5.1 Nicht invasive Beatmung (NIV)	46
3.5.2 Fahrradergometer	47
3.5.3 Maximale Ausdauerzeit auf dem Fahrradergometer	47
3.5.4 SenTec Digital Monitoring System	47
3.5.4.1 Funktionsweise und Verwendung von SenTec	48
3.5.5 Pulsoxymetrie	49
3.5.5.1 Physikalische Grundlagen und Funktionsweise	49
3.5.6 Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)	50
3.5.6.1 Verwendetes Analysegerät	53
3.5.7 BORG-Skala	53
3.5.8 Blutdruckmessung	54
3.5.9 Lungenfunktionsanalyse	54
3.5.10 Blutgasanalyse	54
3.5.11 Bioimpedanzanalyse	55
3.6 Statistische Auswertung	55
3.6.1 Hauptzielparameter	55
3.6.2 Nebenzielparameter	55
3.6.3 Statistische Auswertungsmethoden	56
3.6.3.1 Poweranalyse	56

3.6.3.2 Verwendete Methoden und Tests	56
3.6.3.3 Tests auf Normalverteilung	57
3.6.3.4 Überprüfung von Perioden und Überhangeffekten	57
3.7 Screening von Studienteilnehmern und Dropouts	58
4 Ergebnisse	59
4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	59
4.2 Untersuchung signifikanter Behandlungsunterschiede	60
4.3 Korrelationsanalyse	61
4.4 Hauptzielparameter Ausdauerzeit	62
4.5 Nebenzielparameter	64
4.5.1 Dyspnoe und Fatigue der Beine	64
4.5.2 Blutdruck	65
4.5.3 tcpCO ₂	66
4.5.4 SpO ₂	67
4.5.5 Herzfrequenz	68
4.5.6 Periphere Oxygenierung der Muskulatur	69
4.6 Unerwünschte Ereignisse	70
5 Diskussion	71
5.1 Diskussion der Methodik	71
5.2 Diskussion der Ergebnisse	76
5.2.1 Hauptzielparameter Ausdauerzeit	76
5.2.2 Nebenzielparameter	80
5.2.3 Die Magermasse als Einflussfaktor auf die körperliche Leistungsfähigkeit	85
5.2.4 Limitationen der Studie	86
5.3 Zusammenschau der Ergebnisse und zusammenfassende Diskussion	87
6 Fazit und Ausblick	89
7 Zusammenfassung	91
8 English Summary	93
9 Abbildungsverzeichnis	95
10 Tabellenverzeichnis	96
11 Literaturverzeichnis	97
12 Anhang	121
13 Publikationen	131
14 Akademische Lehrer	132
15 Danksagung	133

Abkürzungsverzeichnis

AECOPD	akute Exazerbation einer COPD
APCV	assisted pressure controlled ventilation (=assistierte druckkontrollierte Atmung)
ATS	American Thoracic society
BiPAP	bilevel positive airway pressure
BODE Index	Prognose Index (BMI, airflow obstruction, Dyspnea, Exercise capacity)
BOLD	the burden of obstructive lung disease
BIA	Bioimpedanzanalyse
BMI	body mass index
bpm	beats per minute (Herzfrequenz)
CET	Cycle endurance test bzw. time; Ausdauer-test auf Fahrradergometer; maximale Ausdauerzeit
CAT	COPD assessment test
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (=chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
DALY	Disability adjusted life-years (=Maß für Verlust an Lebenszeit und -qualität durch Erkrankung)
DLCO	Diffusionskapazität von Kohlenstoffmonoxid
EPAP	expiratory positive airway pressure
EELV	Endexpiratorisches Lungenvolumen
GOLD	Global Initiative for obstructive lung disease
FFM	Fat-free mass (=Magermasse)
FEV ₁	Einsekundenkapazität
FEV ₁ /VC	Tiffenau Index

FVC	forcierte Vitalkapazität
HHb	Deoxygeniertes Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HR	Heart rate (=Herzfrequenz)
HRQOL	Health-related quality of life (=gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HZV	Herzeitvolumen
ICS	Inhalative Kortikosteroide
iPEEP	intrinsic positive end-expiratory pressure (=intrinsischer positiver endexpiratorischer Druck)
IPAP	Inspiratory positive airway pressure
K	Kontrolle; Messmodus ohne Intervention
LABA	Long-acting beta ₂ -agonists (=langwirksame Beta ₂ -Agonisten)
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist (=langwirksame muskarinerge Antagonisten)
mMRC	Modified British Medical Research Council (=COPD Fragebogen)
n	Anzahl der Studienteilnehmer
N	Modus mit nicht invasiver Beatmung (Intervention)
NIV	non-invasive Ventilation (=nicht invasive Beatmung; Modus mit nicht-invasiver Beatmung)
NIRS	Nah-infrarot-Spektroskopie
PAV	proportional assist ventilation
pCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PWR	Peak work rate (=maximale körperliche Leistungsfähigkeit)
PEEP	positive end-expiratory pressure (=positiver endexpiratorischer Druck)
pO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck

r	Korrelationskoeffizient
RV	Residualvolumen
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
ROS	reactive oxygen species (=reaktive Sauerstoffart)
SpO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SABA	Short-acting beta ₂ -agonists (=kurzwirksame beta ₂ Agonisten)
SAMA	Short-acting muscarinic antagonists (=kurzwirksame muskarinerge Antagonisten)
tcpCO ₂	transkutaner Kohlenstoffdioxidpartialdruck
TSI	Tissue (oxygen) saturation index, (=Gewebesauerstoffsättigungsindex)
TLC	totale Lungenkapazität
VC	Vitalkapazität
6MWD	six-minute walking distance (=Gehdistanz in sechs Minuten)

1 Einleitung

1.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

1.1.1 Epidemiologie

Die Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine weltweit verbreitete Erkrankung. Im Jahr 2010 lag die weltweite Zahl der an COPD Erkrankten bei etwa 384 Millionen, was einer globalen Prävalenz von 11,7% entsprach (Adeloye et al., 2015). Im Jahr 2016 führte COPD allein zu 2,93 Millionen Todesfällen. Sie ist von allen chronischen Lungenerkrankungen für die meisten Todesfälle verantwortlich. Im Jahr 2016 stellte COPD in westlichen Industrieländern die sechsthäufigste Todesursache dar (Abajobir et al., 2017). Die im Rahmen der BOLD Studie gemessene Prävalenz der COPD in Deutschland bei über 40-Jährigen betrug 13,2%. Hierbei befanden sich 7,4% im GOLD Stadium I, 5,0% im Stadium II und 0,8% im Stadium III oder IV (Geldmacher et al., 2008).

Die COPD ist angesichts der vielen Todesfälle und ihrer weltweiten Verbreitung ein globales Problem. Die Datenlage bezüglich Prävalenz und Mortalität ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten. Ein Problem bei der Prävalenzbestimmung der COPD ist, dass die Zahlen, obwohl methodisch gleich bestimmt, weltweit stark divergieren (Buist et al., 2007). In vielen Ländern liegen auch keine verlässlichen Zahlen vor (Buist et al., 2007). Außerdem ist die COPD insgesamt deutlich unterdiagnostiziert (Quach et al., 2015). Ursachen für die Unterdiagnose sind, dass COPD oft erst in späteren Stadien klinisch apparent und nach einem Arztbesuch diagnostiziert wird (Celli et al., 2004). Auch die Bagatellisierung der Symptome in Frühstadien als sogenannten „Raucherhusten“ spielt eine Rolle. So wurden bei der Analyse von Bevölkerungsstichproben von über 40 Jährigen spirometrisch deutlich mehr COPD Fälle, oder schwerere Stadien als zuvor angegeben, festgestellt (Schirnhofner et al., 2007). Die Last der COPD für die Menschheit ist somit deutlich größer, als sie in der Vergangenheit schien (Quach et al., 2015; Schirnhofner et al., 2007; Celli et al., 2004)

Die WHO errechnete im Jahr 2013 eine Vorhersage, nach der die COPD, im Jahr 2015 für 3,22 Millionen, d.h. für 5,6% aller Todesfälle ursächlich sein sollte. Dies hätte die COPD im Jahr 2015 zur weltweit vierthäufigsten Todesursache gemacht. Diese Vorhersage war zwar, verglichen mit den tatsächlichen Zahlen des Jahres 2016, zu hoch

gegriffen (siehe oben, Abajobir et al., 2017), jedoch stellt sie einen Trend dar, der wahrscheinlich unausweichlich sein wird. Für das Jahr 2030 prognostiziert die WHO die COPD zur dritthäufigsten Todesursache weltweit. In diesem Szenario wäre die COPD für 6,5% aller Todesfälle verantwortlich (World Health Organization (WHO), 2013).

Diese Prognose spiegelt vor allem die Konsequenzen des globalen demografischen Wandels wider, der sich in den nächsten Jahren vollziehen wird. Die Weltbevölkerung wird durchschnittlich älter werden. Die Prävalenz von COPD ist stark mit dem Altern einer Gesellschaft assoziiert. Menschen müssen oft erst ein gehobenes Alter erreichen, damit sich eine COPD manifestiert (Mannino & Buist, 2007). Selbst wenn sich der Tabakkonsum vieler Menschen augenblicklich reduzieren würde, könnte das nicht verhindern, dass allein aufgrund des demografischen Wandels, die COPD auf dem Vormarsch ist (Kojima et al., 2007; Lopez et al., 2006).

Weltweit ist die COPD auch ein im Wandel liegendes Problem. Früher war sie eine Krankheit, die überwiegend Männer westlicher Industrienationen betraf. Dies hat sich in den vergangenen Jahrzehnten geändert. Die Prävalenz und Mortalität von COPD unter Frauen ist stark angestiegen (Mannino, Homa, Akinbami, Ford, & Redd, 2002). In den Vereinigten Staaten hat die Zahl der Frauen, die an COPD sterben, die Zahl der Männer erstmalig überstiegen (Mannino et al. 2002). Diese Entwicklung ist zum einen auf einen gesteigerten Nikotinkonsum der Frauen zurückzuführen, zum anderen weisen einige Daten darauf hin, dass Frauen bei gleichem Tabakkonsum, leichter COPD Symptome entwickeln (Han et al., 2007; Silverman et al., 2000).

Zudem hat sich die COPD weltweit ausgebreitet. In Nord- und Südamerika war schon 1990 mit 13,3% die Prävalenz sehr hoch, sie ist aber nun auf einen weltweiten Höchstwert von 15,2 % im Jahr 2010 gestiegen. Im östlichen Mittelmeerraum hat die Prävalenz um 118,7% zugenommen, in Afrika um 102,1% (Adeloye et al., 2015).

1.1.2 Wirtschaftliche Bedeutung

Die COPD stellt somit ein weltweites gesundheitliches Problem dar, woraus große ökonomische Herausforderungen entstanden sind. Die medizinische Versorgung von an COPD Erkrankten stellt einen großen Kostenfaktor für die Gesundheitssysteme dar (Mannino & Buist, 2007). Die Kosten der COPD in Europa wurden im Jahr 2011 auf 141 Milliarden Euro geschätzt. Hiervon waren etwa 23 Milliarden direkte Ausgaben für die

Behandlung der Erkrankung, 25 Milliarden indirekte Kosten und geschätzte 93 Milliarden Euro in DALYs (=disability adjusted life years)(Gibson, Loddenkemper, Sibille, & Lundbäck, 2013). Allein in den USA, wurden die im Jahr 2010 an COPD gebundenen Ausgaben auf etwa 50 Milliarden US Dollar geschätzt. Davon waren etwa 30 Milliarden US Dollar direkte Ausgaben für das Gesundheitssystem, die restlichen 20 Milliarden US Dollar indirekte durch COPD verursachte Kosten, wie Arbeitsausfall, frühere Berentung etc. (Guarascio, Ray, Finch, & Self, 2013). Menschen mit COPD sind deutlich häufiger nicht mehr Teil der aktiven Arbeiterschaft, und der Schweregrad der COPD korreliert damit, wie häufig Menschen arbeitsunfähig sind (Thornton Snider et al., 2012). Der Verlust an Arbeitskraft und somit der finanzielle Verlust, allein durch COPD hervorgerufen, wird als erheblich eingeschätzt (Guarascio et al., 2013).

Die Einschränkung der Lebensqualität durch eine Erkrankung wird heutzutage oft durch DALYs (=disability adjusted life years) mit der Krankheit verbrachte Lebensjahre) quantifiziert. In Bezug auf die DALYs ist die COPD in den USA im Jahr 2016 unter allen Krankheiten auf Platz 3 vorgerückt (Mokdad et al., 2018). In einer Befragung von Menschen, die 65 Jahre oder älter waren, gaben COPD-Patienten eine deutlich geringere Lebensqualität an, als nicht an COPD Erkrankte (Dacosta Dibonaventura et al., 2012). Dies beleuchtet die großen Auswirkungen, die die Erkrankung auch auf die Lebensqualität der Betroffenen hat.

1.1.3 Ursachen der COPD

Die Inhalation von Zigarettenrauch, eingeschlossen Passivrauchen, ist der wichtigste exogene Risikofaktor für die Entstehung einer COPD (Vogelmeier et al., 2018; Eisner et al., 2010). Es handelt sich bei dem Konsum von Tabakrauch aber nicht um den einzigen Risikofaktor für die Entstehung einer COPD. Die Zahlen, zu welchem Anteil das Rauchen für COPD ursächlich ist, variieren stark, von 9% bis 97% (Eisner et al., 2010). In der Mehrzahl der vorliegenden Studien, wird das Tabakrauchen zu weniger als 80% für die Entstehung einer COPD verantwortlich gemacht (Eisner et al., 2010). Da COPD mit einer Prävalenz von 3-15% auch bei Menschen vorkommt, die nie geraucht haben, wird klar, dass Rauchen nicht der einzige Entstehungsgrund ist (Eisner et al., 2010).

In Ländern, die nicht Teil der westlichen Industrienationen sind, gehören neben dem Rauchen vor allem das Kochen an offenen Feuerstellen im Haus oder das Heizen mit

Kohleöfen zu den relevanten Ursachen für die Entstehung einer COPD (Eisner et al., 2010; Liu et al., 2007). Luftverschmutzung durch Gase und Partikel, vor allem am Arbeitsplatz, ist ein weiterer Risikofaktor (Eisner et al., 2010). So wurde festgestellt, dass bei 19,2% der COPD Erkrankten in den USA eine Luftbelastung am Arbeitsplatz festzustellen war (Hnizdo, Sullivan, Bang, & Wagner, 2002). Eine andere Studie zeigte, dass eine frühere Exposition von Rauch, Dämpfen oder Stäuben am Arbeitsplatz die Wahrscheinlichkeit später an COPD zu erkranken deutlich erhöhte (Trupin et al., 2003).

1.1.3.1 Genetische Faktoren

Es sind zunehmend Studien publiziert worden, in denen auf genetische Faktoren verwiesen wird, die auf die Entstehung, den Progress und den Schweregrad einer COPD Einfluss nehmen. Zu nennen ist hier vor allem der alpha-1 Antitrypsin Mangel. Betroffene sind prädisponiert, nach niedrigem oder auch ohne Nikotinkonsum, ein Lungenemphysem und vergleichsweise schwere COPD Symptome zu entwickeln. Obwohl als selten beschrieben, wird es wohl oft übersehen bei COPD Patienten (Craig & Henao, 2018; Stoller & Aboussouan, 2005)

1.1.3.2 Sozioökonomische Faktoren

Menschen aus niedrigeren Bildungs- und Einkommensklassen sind häufiger von der COPD betroffen als solche mit einem hohen sozioökonomischen Status (Anto, Vermeire, Vestbo, & Sunyer, 2001). Wodurch diese Korrelation begründet ist, ist letztlich nicht geklärt.

1.1.4 Definition & Pathophysiologie

Nach der aktuellen Definition der GOLD ist die chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (COPD) eine häufige, vermeidbare und behandelbare Erkrankung, die durch persistierende respiratorische Symptome und Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist. Diese Symptome sind die Konsequenz von Anomalien der Atemwege und alveolären Anomalien. Ursächlich hierfür ist normalerweise eine bedeutende Exposition gegenüber gesundheitsschädlichen Partikeln oder Gasen in der Vergangenheit des Patienten (GOLD, 2018). Für die COPD ist eine persistierende und normalerweise progrediente

Atemwegsobstruktion typisch, die spirometrisch durch Reduktionen von FEV₁ und Tiffeneau-Index (FEV₁/FVC Index < 70%) objektivierbar ist (GOLD, 2018).

Die charakteristische Ventilationseinschränkung bei der COPD ist Resultat zweier Entwicklungen: Ein erhöhter Atemwegswiderstand, durch eine Obstruktion der Atemwege, und ein Verlust der Lungencompliance (=elastische Rückstellkraft) aufgrund der Ausbildung eines Lungenemphysems (Turato, Zuin, & Saetta, 2001). Zum einen steigt der Atemwegswiderstand in den kleinen Atemwegen, da es aufgrund einer obstruktiven Bronchiolitis im Rahmen einer chronischen übersteigerten Inflammation zu strukturellen Umbauprozessen kommt, die den Luftfluss behindern (Hogg et al., 2004). Zum anderen kommt es zum Verlust vieler alveolärer Strukturen und einer emphysematösen Destruktion der normalen Lungenarchitektur (Hogg, 2004). Obstruktive Bronchiolitis und das Lungenemphysem zusammen führen zu einem Kollaps der Atemwege bei Expiration. Dies resultiert in einer weiteren Überblähung der Lungen, besonders unter Belastung (Vogelmeier et al., 2018). Es entsteht eine progrediente Obstruktion der Atemwege, die zu einer Abnahme der FEV₁ und dem FEV₁/FVC Quotienten führt. Früher beinhaltete die Definition der COPD auch das Vorliegen einer chronischen Bronchitis (klassisch definiert als Husten und Auswurf über mindestens drei Monate in zwei aufeinanderfolgenden Jahren ("Definition of chronic bronchitis," 1965)). Man hat jedoch erkannt, dass diese Definition zwar auf einen Großteil der COPD Patienten zutrifft, aber nicht auf alle (Vogelmeier et al., 2018).

1.1.4.1 Inflammation, Dysregulation der Immunantwort

Jeder Zug an einer Zigarette enthält mehr als 2000 Schadstoffe und 10¹⁵ freie Radikale (Baraldo, Turato, & Saetta, 2012). Daher ist es wenig verwunderlich, dass lange vor dem Ausbruch einer COPD schon pathologische Reaktionen des Körpers zu beobachten sind. Als eine der frühesten Veränderungen bei Rauchern lässt sich eine Inflamationsreaktion in den Atemwegen feststellen, auch bei solchen mit noch nicht manifester COPD (Baraldo et al., 2012). So konnten Niewoehner et al. bei jungen, an plötzlichem Herztod verstorbenen Rauchern, schon eine Bronchiolitis mit Einwanderung von überwiegend Makrophagen und mononukleären Zellen beobachten (Niewoehner, Kleinerman, & Rice, 1974). Man interpretierte die Atemwegsinflammation als reversibles Frühstadium der COPD (Baraldo et al., 2012). Durch inhalative Noxen kommt es bei der COPD zu einer chronischen Inflammation, die vor allem das Lungenparenchym und die peripheren

Atemwege betrifft. Die Folge dieser Inflammation ist eine progrediente und größtenteils irreversible Ventilationseinschränkung (Barnes, 2016).

Im Krankheitsprogress kommt es zu einer weiteren Inflammation und Einwanderung von Immunzellen in die kleinen Atemwege. Dies führt zu strukturellen Veränderungen und spielt eine Schlüsselrolle in der Entstehung der Ventilationseinschränkung bei COPD (Saetta et al., 1998). Die an der Inflammation beteiligten Zellen sind vor allem Alveolarmakrophagen, neutrophile Zellen, CD8⁺ T-Lymphozyten und B-Lymphozyten, die sich in Lymphfollikeln-ähnlichen Strukturen organisieren (Barnes, 2016; Cosio & Majo, 2002; Saetta et al., 1998). Zusammen mit Epithelzellen, Endothelzellen und Fibroblasten sezernieren diese Zellen eine Vielzahl an Entzündungsmediatoren, darunter Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren (Barnes, 2016). Durch die Inflammation, bildet das Atemwegsepithel ein Exsudat, das reich an Muzinen und Leukozyten ist. In der Folge wird ein Prozess des Remodellings angestoßen, der weitreichende Folgen hat. Die angestoßenen pathologischen Veränderungen beinhalten eine weitere Einwanderung von Entzündungszellen, eine Metaplasie bzw. Hyperplasie des Plattenepithels und der Becherzellen, eine reaktive Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Muskelzellen und eine Fibrosierung der Atemwegswände (Baraldo et al., 2012; Hogg et al., 2004; Saetta et al., 1998).

Bei Patienten mit schwerer COPD, konnten große Zahlen von Leukozyten in den Wänden der kleinen Atemwege festgestellt werden. Das Ausmaß der Inflammation der kleinen Atemwege und der Lunge korrelierte mit der Krankheitsschwere der COPD Patienten (Turato et al., 2002). Die Anzahl der gefundenen Leukozyten korrelierte außerdem mit dem Grad der Abnahme ventilatorischen Kapazität, der Überblähung der Lungen, der Verminderung der Diffusionskapazität und dem radiologisch feststellbaren Emphysem. Dies lässt darauf schließen, dass die Inflammation der kleinen Atemwege substantiellen Anteil an dem Krankheitsprogress hat (Turato et al., 2002).

1.1.4.2 Systemische Inflammation

Von der chronischen Inflammationsreaktion ist nicht nur das respiratorische System betroffen, sondern es handelt sich um einen Zustand, der negative Auswirkungen auf den gesamten Körper hat. Bei einem großen Teil der COPD Patienten konnten Zeichen einer systemischen Inflammation festgestellt werden, besonders bei Patienten im

fortgeschrittenen Krankheitsstadium und während einer Exazerbation (Agustí et al., 2012). Die Höhe der Entzündungsparameter korrelierte mit einer abnehmenden Lungenfunktion (Gan, Man, Senthilselvan, & Sin, 2004), schlechterem klinischen Outcome (Agustí et al., 2012) und Beeinträchtigungen des kardiovaskulären Systems (van Eeden & Sin, 2008). Es ist bisher noch nicht geklärt, ob die systemische Inflammation Folge eines Art Überlaufens der Inflammation des respiratorischen Systems auf den gesamten Körper ist, oder ob im Körper gleichzeitig ablaufende Prozesse oder Komorbiditäten die systemische Inflammation bedingen (Barnes, 2016). Möglicherweise hat die systemische Inflammation auch einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Komorbiditäten der COPD Patienten (Barnes, 2016). In jedem Falle trägt die systemische Inflammation einen nicht unwesentlichen Anteil zu der Krankheitslast der COPD bei.

1.1.4.3 Oxidativer Stress

Oxidativer Stress ist ein weiterer wichtiger Faktor in der Entstehung der COPD (Barnes, 2016). Er entsteht durch reaktive Sauerstoffmoleküle (=Reactive Oxygen Species, ROS), die zum einen im Zigarettenrauch selbst enthalten sind, zum anderen durch die Schädigung von den Entzündungszellen des Körpers gebildet werden (Domej, Oettl, & Renner, 2014). Durch ihn entstehen Schäden an Proteinen, Lipiden und weiteren Strukturen (Barnes, 2016). Auch noch lange nach Aufgabe des Rauchens persistiert der oxidative Stress (Kirkham & Barnes, 2013). Der oxidative Stress erweitert und beschleunigt die Entzündung, wohl auch durch die Aktivierung pro-inflammatorischer Transkriptionsfaktoren (Barnes, 2016).

1.1.4.4 Becherzellhyper- /metaplasie

Wie weiter oben erwähnt, ist bei COPD Patienten die Anzahl der Muzine sekretierenden Becherzellen in den peripheren Atemwegen erhöht. Hier konnte eine direkte Korrelation zwischen der Anzahl von Becherzellen in den peripheren Atemwegen, und dem Schweregrad der Lungenfunktionseinschränkung, angegeben durch den FEV₁/FVC Index, festgestellt werden (Saetta et al., 2000).

Wie groß der Anteil, den die Becherzellhyper- bzw. Metaplasie auf die obstruktive Ventilationsstörung bei der COPD hat, ist nicht genau geklärt. Folgende Umstände

spielen eine Rolle: Die überschießende Schleimproduktion verringert den Atemwegsdurchmesser und kann sogar zu einem direkten Verstopfen der Atemwege führen (Hogg et al., 2004). Durch den Überschuss an Muzinen und inflammatorischem Exsudat, wird eine Surfactant-ähnliche Flüssigkeit von den kleinen Atemwegen verdrängt. Dadurch wird der expiratorische Kollaps der kleinen Atemwege weiter begünstigt. Dies lässt die Luft unzureichend aus der Lunge entweichen und führt zu einem gas-trapping mit erhöhtem Residualvolumen (Macklem, 1998).

1.1.4.5 Glatte Muskelzellen

Bei COPD Patienten findet sich eine deutliche Hyperplasie und Hypertrophie der glatten Muskelzellen der Atemwege. Je mehr glatte Muskulatur in Atemwegswände eingewandert war, desto stärker war auch die Atemwegsobstruktion der Patienten (Saetta et al., 1998). Die Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Muskulatur, hervorgerufen durch chronische Entzündungsprozesse, führt zu einer deutlichen Lumenverengung der Atemwege und somit zu einer Zunahme der obstruktiven Ventilationsstörung (Baraldo et al., 2012).

1.1.4.6 Fibrosierung und Remodelling

Des Weiteren findet eine Fibrose der Atemwegswände statt (Baraldo et al., 2012). Insgesamt kommt es zu einem Remodelling der kleinen Atemwege, das in einer Verengung und Obliteration terminaler Bronchiolen resultiert. Das Remodelling der Atemwege steht pathophysiologisch vor dem Beginn der Ausbildung eines Lungenemphysems (Hogg, McDonough, Gosselink & Hayashi, 2009).

1.1.4.7 Alveolare Destruktion und Lungenemphysem

Es kommt zu einer progredienten Destruktion der an die Atemwege angeschlossenen Alveolarwände, was zu der Entwicklung eines Lungenemphysems beiträgt. Zum Teil wird dies durch die Inflamationsreaktion der Atemwege und der Lunge hervorgerufen, zum anderen spielt bei der Entstehung des Lungenemphysems ein Ungleichgewicht von proteolytischen und anti-proteolytischen Enzymen eine Rolle (Baraldo et al., 2012). Normalerweise besteht in einer gesunden Lunge eine Balance zwischen proteolytischen Enzymen und Antiproteasen, jedoch gerät es durch Zigarettenrauch oder die Inhalation

anderer Noxen in Ungleichgewicht. Durch die Aktivierung von Makrophagen und neutrophiler Granulozyten kommt es zur Produktion und Freisetzung großer Mengen von Proteasen. Das Überwiegen proteolytischer Enzyme führt zur Zerstörung des Lungengewebes (Bagdonas, Raudoniute, Bruzauskaite, & Aldonyte, 2015). Im speziellen auch des Elastins der Lunge, was wichtig für die Struktur der Lunge ist (Cosio & Majo, 2002).

Das Lungenemphysem ist definiert als Erweiterung und Zerstörung des Lungengewebes unterhalb der terminalen Bronchiolen (Snider, Kleinerman, & Thurlbeck, 1985) und resultiert in einer Verminderung des maximalen Luftflusses in der Expiration, aufgrund einer Abnahme der dynamischen Rückstellkraft der Lunge (Hogg, 2004). Das zentroazinäre Emphysem, bei dem vor allem die oberen Teile der Lunge betroffen sind, ist am häufigsten bei Rauchern. Bei fortgeschrittenen Formen ist hier die Azinusstruktur oft stark zerstört. Bei Patienten mit einer weit fortgeschrittenen COPD Erkrankung liegen oft Mischformen und atypische Emphysemtypen vor (Turato et al., 2001).

1.1.4.8 Pulmonaler Hypertonus

Minai et al. zeigten, dass bei einem Großteil der COPD Patienten mit arterieller Hypoxie im fortgeschrittenen Stadium ein milder bis mittelschwerer pulmonaler Hypertonus vorliegt. Ein schwergradiger pulmonaler Hypertonus auf Boden einer COPD ist aber selten (Minai, Chaouat, & Adnot, 2010). Man nimmt an, dass für die Entwicklung die direkte Schädigung durch inhalative Noxen, der emphysematöse Umbau der Lunge und die arterielle Hypoxämie ursächlich sind (Sakao, Voelkel, & Tatsumi, 2014). Dieser entwickelt sich meist im Verlauf der COPD und kommt pathophysiologisch durch den Verlust und die Vasokonstriktion arterieller Lungengefäße, zusammen mit strukturellen Veränderungen der Lungenarchitektur, zustande. Progress und Ausprägung sind assoziiert mit der Schwere der arteriellen Hypoxämie (Sakao et al., 2014).

1.1.5 Symptome

Dyspnoe

Die Dyspnoe ist ein Kardinalsymptom der COPD (GOLD, 2018). Sie wird als eine der Hauptursachen für die Einschränkungen der COPD angesehen (Miravittles et al., 2014). Das Gefühl der Dyspnoe wird von den Patienten oft als Hunger nach Luft, bzw. nach Luft

schnappen, oder auch als Gefühl der Schwere des Brustkorbs beschrieben. Alle Beschreibungen haben ein Gefühl der erhöhten Atemarbeit gemeinsam. Was jedoch unter Dyspnoe verstanden wird, ist auch kulturellen und interindividuellen Differenzen unterworfen (Elliott et al., 1991). Des Weiteren sind Giemen, Brummen, und das Gefühl einer Enge des Brustkorbes häufige Symptome einer COPD. Sie sind jedoch nicht obligat und variieren im Tagesverlauf (GOLD, 2018). Die Symptomlast für COPD Patienten ist morgens zumeist am größten (Kessler et al., 2011).

Husten

Husten, produktiv mit Sputum, oder nicht-produktiv, ist ein weiteres Kardinalsymptom der COPD (GOLD, 2018). In einer neuen Studie wurde er als der Hauptgrund für das erstmalige Aufsuchen eines Arztes identifiziert (Cho et al., 2016).

Sputum

Häufig wird der Husten bei COPD Patienten von Sputum begleitet (GOLD, 2018). Ein produktiver Husten mit Sputum über 3 bis 4 Monate in zwei aufeinander folgenden Jahren stellt die klassische Definition der chronischen Bronchitis dar ("Definition of chronic bronchitis," 1965). Wie weiter oben beschrieben, ist die chronische Bronchitis sehr häufig Teil des Krankheitsbildes der COPD, und somit auch Husten mit Sputum. Die chronische Hypersekretion von Schleim, der später abgehustet wird, findet schon in einer frühen Phase der Entwicklung der COPD statt. Die Menge des abgehusteten Sputums schwankt im Krankheitsverlauf und zwischen verschiedenen Patienten oft erheblich. Normalerweise wird mit dem Progress der COPD die Hypersekretion von Schleim stärker (Allinson et al., 2016). Die Qualität des Sputums, speziell bei eitrigem Sputum, kann auf eine Entzündungsaktivität des Körpers hinweisen (Soler et al., 2012).

Fortgeschrittene Erkrankung, Kachexie und Fatigue

Bei fortgeschrittener Erkrankung entwickelt ein Teil der Patienten oft eine ausgeprägte Kachexie mit körperlicher Schwäche. Die Kachexie resultiert in einer jährlichen Mortalität von 10-15% bei COPD (von Haehling & Anker, 2010). Am häufigsten sind Patienten im GOLD Stadium IV von der Kachexie betroffen. Schols et al. zeigten unter anderen, dass die fettfreie Masse ein unabhängiger Vorhersageparameter der Mortalität ist (Rutten et al., 2013; Schols, Broekhuizen, Weling-Scheepers, & Wouters, 2005). Die Kachexie hat aber nicht nur Auswirkungen auf die Mortalität. Es besteht auch direkter Zusammenhang zwischen verminderter fettfreier Masse und verminderter körperlichen

Leistungsfähigkeit (Schols, Mostert, Soeters, & Wouters, 1991). Fatigue ist ein multidimensionales Symptom der COPD, das die Betroffenen physisch und psychisch stark belastet (Baghai-Ravary et al., 2009). Es kann als Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Erschöpfung oder Schwäche beschrieben werden (Lewko, Bidgood, Jewell, & Garrod, 2014). Es bedeutet eine schwere Einschränkung der subjektiven Lebensqualität (Kouijzer, Brusse-Keizer, & Bode, 2018; Breslin et al., 1998).

1.1.6 Komorbiditäten

COPD Patienten sind häufig von Komorbiditäten betroffen. Speziell bei den Patienten dieser Studie, in der pneumologischen Rehabilitation, sind Komorbiditäten neben der COPD stark verbreitet. Ein Großteil der Patienten hat mindestens eine Komorbidität (Vanfleteren et al., 2013; Crisafulli et al., 2008). Die Autoren weisen darauf hin, dass das Rehaergebnis von den Komorbiditäten möglicherweise beeinträchtigt werden könnte (Carreiro et al., 2013).

Die häufigsten Komorbiditäten sind:

- Herzkreislauferkrankungen:
 - Arterieller Hypertonus (Lipovec et al., 2016; Bhatt & Dransfield, 2013)
 - Koronare Herzerkrankung, ischämische Herzerkrankung (Singh, Loke, Enright, & Furberg, 2014; Søyseth et al., 2013)
 - Herzrhythmusstörungen (Singh et al., 2014; Terzano et al., 2014; Wilchesky, Ernst, Brophy, Platt, & Suissa, 2012; Buch, Friberg, Scharling, Lange, & Prescott, 2003)
 - Systolische und diastolische Dysfunktionen (MacDonald et al., 2016)
 - Periphere arterielle Verschlusskrankheit (Houben-Wilke et al., 2017)
- Osteoporose (Jaramillo et al., 2015; Madsen, Brixen, & Hallas, 2010; Graat-Verboom et al., 2009)
- Angststörungen und Depressionen (Hanania et al., 2011; Kunik et al., 2005)
- Metabolisches Syndrom und Diabetes (Lipovec et al., 2016)
- Bronchiektasien (Martínez-García et al., 2013)
- Obstruktive Schlafapnoe (McNicholas, 2009; Chaouat et al., 1995)
- Gastroösophagealer Reflux (Ingebrigtsen et al., 2015)
- Multimorbidität bei COPD: Speziell mit steigendem Alter und im fortgeschrittenen Stadium ist Multimorbidität bei COPD stark verbreitet (Vanfleteren et al., 2013)
- Bronchialkarzinom (De-Torres et al., 2015; Rooney & Sethi, 2011)

1.1.7 Diagnostik

An das mögliche Vorliegen einer COPD sollte bei jedem Patienten, der an Dyspnoe und chronischem Husten mit oder ohne Sputumproduktion leidet, gedacht werden. Insbesondere dann, wenn der Patient lange Zeit Risikofaktoren für die Entstehung einer COPD ausgesetzt war (GOLD, 2018). Für die Diagnosestellung sollten Anamnese, charakteristische Symptome und Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung, vor und nach Bronchodilatation, in Betracht gezogen werden (Vogelmeier et al., 2018). Wird in der Lungenfunktionsanalyse nach Anwendung eines Bronchodilatators ein Tiffenau Index (FEV_1/FVC) kleiner als 0,7 festgestellt, gilt eine persistierende Atemwegsobstruktion als bewiesen (GOLD, 2018). Bei jedem COPD Patienten sollten Ganzkörperplethysmographie, Blutgasanalyse (=BGA), Bildgebung, standardisierte Belastungstests und eine Bestimmung der Diffusionskapazität für Kohlenstoffmonoxid (=DLCO) durchgeführt werden (Vogelmeier et al., 2018). Dies dient der weiteren Charakterisierung der vorliegenden COPD. Wichtig ist es hier, weiter nach den häufigen Komorbiditäten der COPD zu forschen, da diese, vor allem wenn unentdeckt, den Krankheitsverlauf erheblich beeinflussen können (GOLD, 2018). Die Komorbiditäten bedürfen einer eigenen, spezialisierten Therapie.

1.1.8 Stadieneinteilung

GOLD Klassifikation

Anhand der spirometrisch nach Bronchodilatation gemessenen FEV_1 wird die Ventilationseinschränkung der COPD nach GOLD (=Global initiative for obstructive lung disease) in vier Schweregrade eingeteilt.

GOLD Stadium	Krankheitsschwere	FEV_1
GOLD I	mild	$FEV_1 \geq 80\% \text{ pred.}$
GOLD II	mäßig	$50\% \leq FEV_1 < 80\% \text{ pred.}$
GOLD III	schwer	$30\% \leq FEV_1 < 50\% \text{ pred.}$
GOLD IV	sehr schwer	$FEV_1 < 30\% \text{ pred.}$

Tabelle 1, GOLD Stadieneinteilung nach Obstruktionsgrad; Legende: FEV₁ pred.= FEV₁ predicted = Sollwert der Einsekundenkapazität; Abbildung übernommen aus (GOLD, 2018) S. 29;

Da ausschließlich durch Angabe der Ventilationseinschränkung die tatsächliche Krankheitsschwere eines Patienten nur unzureichend beschrieben werden kann, wurde eine kombinierte Klassifikation entwickelt. Bei der aktuellen Schweregradeinteilung der COPD wird eine kombinierte Einschätzung aus dem Schweregrad der Ventilationseinschränkung (GOLD I-IV), dem Exazerbationsrisiko als auch der Symptomatik des Patienten (GOLD A-D) angewandt. Bei der GOLD Einteilung in die Gruppen A-D werden durchgemachte Exazerbationen und die aktuelle Symptomatik des Patienten in Betracht gezogen. Diese wird mithilfe von Fragebögen erhoben (mMRC (=modified medical research council Dyspnoeskala), CAT (=COPD assessment Test). Hierbei wird zwischen geringgradig symptomatisch und höhergradig symptomatisch unterschieden (Vogelmeier et al., 2018).

Exazerbationen	GOLD Gruppe	
≥ 2 oder ≥ 1 mit Hospitalisation	C	D
< 1 (ohne Hospitalisation)	B	A
	mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10
	Symptome	

Tabelle 2, GOLD Stadieneinteilung A-D; Übernommen aus (GOLD, 2018) S. 33; mMRC und CAT s.o.

BODE Index

Anhand des BODE Index kann eine multidimensionale Schweregradeinteilung erfolgen, die die Krankheitslast des Patienten besser erfasst als die GOLD Stadien allein. BODE ist ein Akronym, das aus Body-mass Index, Obstruktion, Dyspnoe und Exercise capacity (=körperliche Leistungsfähigkeit) besteht (Vogelmeier et al., 2018). Die körperliche Leistungsfähigkeit wird durch einen 6 Minuten-Gehtest gemessen. Es besteht eine starke Korrelation zwischen der Punktzahl eines Patienten im BODE Index und seiner

Gesamtmortalität. Folglich kann eine treffsicherere Aussage über die Mortalität eines Patienten getroffen werden, als anhand der FEV₁ allein (Celli, Cote et al., 2004).

1.1.9 Therapie

Prävention und Rauchentwöhnung

Am wirksamsten ist eine Prävention durch Aufgabe des Rauchens, am besten vor Manifestation der COPD, oder noch in frühen Stadien. Eine Rauchaufgabe ist die wirksamste und kosteneffektivste Einzelmaßnahme um eine Manifestation der COPD zu verhindern oder den Progress der COPD zu verlangsamen (Vogelmeier et al., 2018). Zur Rauchentwöhnung und Aufrechterhaltung der Nikotinabstinenz kann eine Pharmakotherapie und Nikotinersatztherapie, kombiniert mit einer Verhaltenstherapie, von Nutzen sein (GOLD, 2018). Bei der medikamentösen Unterstützung der Nikotinentwöhnung liegt für einen Nutzen der Substanzen Vareniclin und Bupropion die meiste Evidenz vor (Vogelmeier et al., 2018). Eine Nikotinersatztherapie durch Nikotinkaugummi, Nikotinpflaster, Nikotintabletten oder Nikotinnasenspray kann von Nutzen sein, da sie eine Milderung der Entzugssymptomatik und des Rauchverlangens bewirken können (Vogelmeier et al., 2018).

Pharmakotherapie

Bei der Therapie der COPD können medikamentöse Ansätze die Symptome verringern und die Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen reduzieren. Zusätzlich hilft sie dabei, den allgemeinen Gesundheitszustand und die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten zu verbessern (GOLD, 2018). Eine individuelle Anpassung der Pharmakotherapie auf die Schwere der Erkrankung, Nebenwirkungsprofil, Komorbiditäten und unterschiedlichem Ansprechen sollte für jeden Patienten vollzogen werden (GOLD, 2018). Bei der Pharmakotherapie sind die Grundpfeiler überwiegend inhalative Bronchodilatoren und anti-inflammatorische Wirkstoffe:

- Beta₂ -Agonisten
- Anticholinergika
- Kombinationspräparate von Beta₂ -Agonisten und Anticholinergika
- Phosphodiesterase 4-Inhibitoren
- Methylxanthine
- Antibiotikatherapie

- Inhalative und/oder systemische Kortikosteroide

Bronchodilatoren führen zu einer Abnahme des Atemwegswiderstands durch eine Tonusabnahme der Atemwegsmuskulatur. Zu ihnen zählen Beta₂-Agonisten und Anticholinergika. Sie stellen die Basistherapie der COPD dar und werden anfänglich bedarfsweise zur Symptomlinderung und/oder später als Basistherapie eingesetzt. Bei den Bronchodilatoren unterscheidet man langwirksame Präparate, die LABA (=long acting beta₂-agonists) und LAMA (=long acting muscarinic antagonists) und kurzwirksame Präparate, SABA (=short acting beta₂-agonists) und SAMA (=short acting muscarinic antagonists). In der Dauertherapie sollten LABA und LAMA den kurzwirksameren Substanzen vorgezogen werden (Vogelmeier et al., 2018). Eindeutig negativ gesehen wird inzwischen der Einsatz des Methylxanthins Theophyllin, das bei oft geringem Nutzen nur eine geringe therapeutische Breite aufweist, und somit in der Standardtherapie der COPD keine Rolle mehr spielt.

Phosphodiesterase-4-Inhibitoren wie Roflumilast können durch ihre entzündungshemmende Wirkung bei Patienten mit weit fortgeschrittener COPD und häufigen Exazerbationen einen klinischen Nutzen haben. Jedoch stellt diese Therapiemöglichkeit lediglich ein Add-on zu einer schon bestehenden Basis-Dauertherapie dar. Patienten mit sehr häufigen Exazerbationen oder persistierendem Keimnachweis (z.B. *P. aeruginosa*) können auch von einer Antibiotikadauertherapie profitieren (Vogelmeier et al., 2018). Zur Reduktion und Vermeidung von Exazerbationen werden antiinflammatorische Wirkstoffe verwendet. In der Dauertherapie spielen hier inhalative Kortikosteroide eine Rolle, im Rahmen einer akuten Exazerbation können auch systemische Kortikosteroide von Nutzen sein (GOLD, 2018).

Insgesamt werden in dem Stufenschema der medikamentösen COPD-Therapie Kombinationstherapien angestrebt. Die medikamentöse Basistherapie stellt den Einsatz von kurzwirksamen Bronchodilatoren bei Bedarf (z.B. SABA) dar, gegebenenfalls in Kombination mit SAMA. In späteren Stadien kommen Kombinationstherapien aus längerwirksamen Substanzen zum Einsatz, wie etwa LABA+LAMA, oft auch in Kombination mit inhalativen Kortikosteroiden. Als Add-on Therapie kann bei schweren Fällen die Gabe von Roflumilast erwogen werden (Vogelmeier et al., 2018).

Medikamentöse Dauertherapie der COPD	
GOLD Gruppen A und B	
Symptome (auch Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung berücksichtigen)	Medikamentöse Therapie
Gering: GOLD Gruppe A	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Therapie (bei keinem Bedarf) • SABA+SAMA (initial) • LABA oder LAMA
Stark: GOLD Gruppe B	<ul style="list-style-type: none"> • LABA oder LAMA • LABA+LAMA
GOLD Gruppen C und D	
Vorbehandlung des Patienten	Medikamentöse Therapie
Patient nicht vorbehandelt	LAMA allein oder LAMA+LABA
Patient vorbehandelt	LAMA+LABA
Therapieeskalation/ Wechsel	<p>Hier sind Wechsel zwischen Präparaten und individuelle Kombinationen möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • LAMA+LABA • LABA+ICS • LAMA+LABA+ICS • Evtl. Roflumilast

Tabelle 3, Medikamentöse Dauertherapie der COPD; Legende: SABA (=short acting beta₂ agonists), LABA (= long acting beta₂ agonists), SAMA (=short acting muscarinic antagonists), LAMA (=long acting muscarinic antagonists), ICS (=inhalative Kortikosteroide); Tabelle adaptiert übernommen aus (Vogelmeier et al., 2018) S. 37;

Impfungen

Vor allem bei Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium sollte eine jährliche Influenzaschutzimpfung durchgeführt werden. Darüber hinaus sollte der Impfschutz

gegen Pneumokokken bei allen COPD Patienten überprüft und gegebenenfalls aufgefrischt werden (GOLD, 2018).

Langzeitsauerstofftherapie

Bei Patienten mit persistierender arterieller Hypoxämie ermöglicht eine Langzeitsauerstofftherapie ein längeres Überleben (Cranston, Crockett, Moss, & Alpers, 2005).

Palliative Therapiekonzepte

Im Endstadium der COPD Therapie werden palliative Therapiekonzepte angewendet. Sie sind auf eine größtmögliche Symptomkontrolle und eine möglichst große Erhaltung der Lebensqualität zum Lebensende ausgerichtet (GOLD, 2018).

Chirurgische und interventionelle Therapie

Bei ausgewählten Patienten können chirurgische oder interventionelle Methoden von Nutzen sein. Dies beinhaltet Lungenvolumenreduktionsoperationen bei sehr ausgeprägtem, v.a. lokalisiertem Emphysem, interventionelle bronchoskopische Eingriffe und Lungentransplantationen (GOLD, 2018).

1.1.10 Pneumologische Rehabilitation

Neben der medikamentösen Therapie ist die rehabilitative Therapie zu einem Grundpfeiler der COPD Behandlung geworden. Zahlreiche Veröffentlichungen der letzten Jahre haben die Wirksamkeit einer pneumologischen Rehabilitation bewiesen (McCarthy et al., 2015). Es handelt sich hierbei um ein umfassendes, multimodales Therapiekonzept. Dieses sollte individuell auf jeden Patienten angepasst sein und besteht u.a. aus ärztlicher Behandlung, Physiotherapie, Sporttherapie, Verhaltenstherapie und Patientenschulungen. Das interdisziplinäre Team besteht aus Ärzten, Physiotherapeuten, Sporttherapeuten, Atmungstherapeuten, Psychologen, Ernährungsberatern und Krankenpflegern. Ziel ist es, langfristig gesundheitsfördernde Verhaltensweisen zu fördern, außerdem dem Patienten eine größtmögliche Alltagskompetenz,

Selbstständigkeit, körperliche Leistungsfähigkeit, Symptomkontrolle und Lebensqualität zu ermöglichen (Spruit et al., 2013).

Die pneumologische Rehabilitation hilft dabei, die Symptomlast der Dyspnoe zu verringern. Sie verbessert die körperliche Leistungsfähigkeit und die krankheitsbezogene Lebensqualität (Tunsupon & Mador, 2017; McCarthy et al., 2015). Diese Verbesserungen konnten auch unabhängig von der Schwere der Erkrankung zu Rehabeginn gezeigt werden (Schroff et al., 2017). Sie trägt auch zu einem besseren Gefühl der Krankheitsbewältigung und einer gesünderen emotionalen Funktion der Patienten bei (McCarthy et al., 2015). Zudem ist die Anzahl der Hospitalisierungen in den der Reha nachfolgenden 12 Monaten verringert (Revitt, Sewell, Morgan, Steiner, & Singh, 2013). Die Reha vermindert auch die Fatigue der Patienten (Lewko et al., 2014).

1.2 Pathophysiologie der Atempumpe

Das respiratorische System besteht aus zwei großen Anteilen, dem belüftenden System, der Atempumpe, und dem gasaustauschenden System, der Lunge. Unter der Atempumpe versteht man die Funktionseinheit, die das Atemzentrum in der Medulla Oblongata und die Atemmuskulatur bilden. Das Atemzentrum stellt das Schaltzentrum dieses Systems dar, das die Blutparameter überwacht, und je nach Bedarf die Tätigkeit der unterstellten Muskulatur reguliert. Die muskuläre Arbeit findet überwiegend inspiratorisch statt. Das Zwerchfell ist bei der Inspiration der relevanteste Muskel der Atemmuskulatur. Bei Gesunden wird in Ruhelage, wie auch im Tiefschlaf, der für die Inspiration erforderliche Unterdruck in den Lungen fast ausschließlich durch die Kontraktion des Zwerchfells hergestellt. Erst bei größerer Anstrengung, wenn Bedarf nach einer tieferen und schnelleren Ventilation besteht, schaltet das Atemzentrum die inspiratorische Atemhilfsmuskulatur zur Unterstützung ein. Die inspiratorische Atemhilfsmuskulatur besteht aus vielen Muskeln. Am wichtigsten sind hier die Mm. Scalenii, der M. Sternocleidomastoideus, die Mm. Pectorales major und minor und die Mm. Intercostales interni. Die Expiration erfolgt in Ruhe überwiegend passiv. Aufgrund ihrer natürlichen Elastizität ziehen sich der ausgedehnte Brustkorb und die Lunge wieder zusammen, dadurch entsteht in der Lunge ein Überdruck, welcher die Expiration ermöglicht. Die Expiration kann in bestimmten Momenten (z.B. Husten oder Niesen) durch Muskeln der Expirationsmuskulatur wie dem M. latissimus dorsi und die Mm. Intercostales interni

intensiviert werden. Liegt nun ein Defekt an Lunge oder Atempumpe vor, entstehen charakteristische Pathologien (Kabitz, Windisch, 2008).

1.2.1 Respiratorische Insuffizienz und Hyperkapnie

Bei der respiratorischen Insuffizienz unterscheidet man zwischen Störungen der Oxygenierung und Störungen der Ventilation. Funktionsstörungen der Lunge werden meist hervorgerufen durch Störungen der Diffusion der Atemgase oder Ventilations-Perfusions Fehlregulierungen und resultieren in einer primären Hypoxämie (=Oxygenierungsstörung). Ventilationsstörungen, hervorgerufen durch Überlastungen oder Dysfunktionen der Atempumpe, führen zu einer ventilatorischen Insuffizienz mit primärer Hyperkapnie (Kreppel, Litterst, & Westhoff, 2016). Nach alter Diktion wurde der hypoxämische Zustand mit normwertigen $p\text{CO}_2$ als partielle respiratorische Insuffizienz, Hypoxämie zusammen mit Hyperkapnie als respiratorische Globalinsuffizienz bezeichnet. Dies wurde ersetzt durch die oben beschriebene Einteilung in Oxygenierungs- und Ventilationsstörungen.

Pathophysiologisch betrachtet ist eine ventilatorische Insuffizienz mit Hyperkapnie fast ausschließlich die Konsequenz einer nicht ausreichenden Kapazität der inspiratorischen Muskulatur in Relation zu ihrer Beanspruchung (Kabitz, Windisch, 2008). Hervorgerufen durch ein Ungleichgewicht zwischen muskulärer Belastung und muskulärer Kapazität kommt es zur Überlastung und Erschöpfung der Atempumpe. Die vor allem inspiratorisch beanspruchte erschöpfliche, quergestreifte Atemmuskulatur, kann folglich die für die metabolischen Anforderungen des Körpers notwendige Ventilation nicht mehr aufrecht erhalten (Kreppel et al., 2016; Loring, Garcia-Jacques, & Malhotra, 2009). Wird eine gewisse Belastungsgrenze dauerhaft überschritten, kann es zu einem hyperkapnischen Atempumpversagen kommen (Kabitz, Windisch, 2008). Von Hyperkapnie wird ab einem $p\text{CO}_2 > 45\text{mmHg}$ gesprochen (Kreppel et al., 2016). Es ist hier wichtig die Entstehungsgeschwindigkeit mit in Betracht zu ziehen. Ein akutes Atempumpversagen mit Hyperkapnie endet oft in einer letalen CO_2 -Narkose (Kabitz, Windisch, 2008). Liegt wie bei einigen COPD Patienten eine chronische Überlastung der Inspirationsmuskulatur vor, kommt es zu einem langsamen Anstieg des $p\text{CO}_2$. Feedback-Mechanismen führen zu einer Anpassungsreaktion des Körpers und der Atemantrieb wird nicht proportional mit dem Anstieg des arteriellen $p\text{CO}_2$ gesteigert. Es entsteht eine chronisch ventilatorische Insuffizienz. Dies bedeutet, dass eine Hyperkapnie durch

kompensatorische metabolische Gegenregulationen für den Körper bis zu einem gewissen Grad tolerabel wird. Es erfolgt also ein Schutzmechanismus des Körpers, dessen Ziel es ist, ein letales Atempumpversagen zu verhindern oder wenigstens so lange wie möglich hinauszuzögern (Kabitz, Windisch, 2008).

1.2.2 Erhöhung der Atemarbeit bei COPD

Die Atemarbeit bei COPD ist überwiegend inspiratorisch betont. Sie besteht aus einem resistiven und einem elastischen Anteil (Krepplein et al., 2016). Der durch die Atemwegsobstruktion entstandene erhöhte Atemwegswiderstand, resultiert in einer Erhöhung des resistiven Teils der Atemarbeit bei COPD. Komplexe Pathomechanismen führen auch zu einem Anstieg des elastischen Teils der Atemarbeit. Dazu gehören eine Abnahme der Lungencompliance und eine zunehmende Überblähung der Lunge durch statische und dynamische Hyperinflation. Auf dies wird im folgenden Abschnitt genauer eingegangen werden.

1.2.2.1 Hyperinflation, Gas-trapping

Bei der COPD kommt es zumeist im Verlauf zu einer Hyperinflation der Lunge. Per Definitionem liegt eine Hyperinflation der Lunge vor, wenn am Ende der Expiration ein erhöhtes Luftvolumen (Residualvolumen, RV) in der Lunge zurückbleibt. Hierbei sind bodyplethysmographisch messbar RV oder RV/TLC über die Normgrenze erhöht (O'Donnell et al., 2006). Es können zwei Arten der Hyperinflation unterschieden werden, statische Hyperinflation und dynamische Hyperinflation. Bei vielen COPD Patienten liegt zumindest eine Form vor (Gagnon et al., 2014).

1.2.2.2 Statische Hyperinflation

Die Expiration, vor allem in Ruhe, wird durch die elastischen Rückstellkräfte der Lunge und des Brustkorbes zu weiten Teilen geregelt. Bei Gesunden erreichen am Ende der Expiration die elastischen Rückstellkräfte der Lunge und des Thorax ein Equilibrium, bei dem das in der Lunge verbliebene Luftvolumen nicht über die Norm erhöht ist (O'Donnell & Laveneziana, 2006). Als Resultate des natürlichen Alterungsprozesses und des häufig vorliegenden Lungenemphysems ist die elastische Rückstellkraft der Lunge bei COPD Patienten beeinträchtigt (Pride, 2005). Folglich wird bei der passiven

Expiration, früher ein Equilibrium erreicht, was in einem erhöhten intrathorakalen Gasvolumen zum Ende der Expiration resultiert. Dies bedeutet ein erhöhtes EELV (=endexpiratorisches Lungenvolumen), RV oder RV/TLC und wird als statische Hyperinflation bezeichnet (Gagnon et al., 2014).

1.2.2.3 Dynamische Hyperinflation

Zu einer dynamischen Hyperinflation, kommt es bei COPD Patienten besonders bei körperlicher Belastung (Gagnon et al., 2014; Meek et al., 1999). Dynamische Hyperinflation beschreibt einen Zustand, bei dem aufgrund erhöhter respiratorischer Anforderungen die endexpiratorischen Lungenvolumina zeitweise über die Ruhewerte erhöht sind (Gagnon et al., 2014).

Aufgrund der verminderten elastischen Rückstellkräfte der Lunge und der obstruktiven Ventilationsstörung bei COPD, ist der Aufwand, die Lungen zu entleeren, verglichen zum Normalzustand, erhöht. Der Körper ist unter Belastung bestrebt, die Respiration zu vertiefen und die Atemfrequenz zu erhöhen, um einen suffizienten Gasaustausch zu ermöglichen (Gagnon et al., 2014). Da die Dauer der Expiration bei COPD aber erhöht ist, kann bei Belastung die Expiration nicht vollständig vor der nächsten Inspiration abgeschlossen werden. Durch Hilfe der expiratorischen Atemmuskulatur versucht der Körper, die Expiration zu beschleunigen, jedoch ist der Effekt nicht ausreichend und begünstigt den expiratorischen Kollaps der Atemwege. So bleibt Luft in der Lunge zurück, das sogenannte „gas trapping“ tritt ein (O'Donnell & Laveneziana, 2006). EELV und RV sind folglich temporär erhöht.

Die Atmung findet aufgrund des zurückgebliebenen intrathorakalen Volumens an einem mechanisch weniger günstigen Teil der Druck-Volumen Kurve des respiratorischen Systems statt, resultierend in einem höheren Kraftaufwand, gleiche Luftvolumina zu bewegen (Meek et al., 1999). Darüber hinaus kommt es durch die statische Hyperinflation zu einer Aufweitung der Thoraxstrukturen, was zu einer Verkürzung und Abflachung des Diaphragmas und der Atemhilfsmuskulatur führt. Da Muskeln mit geringerer Vorspannung weniger Kraft entwickeln können, schwächt dies die Atemmuskulatur, sie muss für den gleichen Effekt wesentlich mehr Aufwand betreiben (Gagnon et al., 2014; Meek et al., 1999). Die dynamische Hyperinflation hat erheblichen Einfluss auf die mechanische Ventilationslimitierung der COPD Patienten und trägt zu dem Gefühl der

Dyspnoe bei (O'Donnell & Laveneziana, 2006). Insgesamt erhöht die dynamische Hyperinflation zusätzlich die Atemarbeit, besonders unter Belastung (O'Donnell, Webb, & Neder, 2015; Loring et al., 2009; O'Donnell & Laveneziana, 2006).

Liegt nun auch noch ein Lungenemphysem vor, führen eine erhöhte Volumenarbeit und ein erhöhter intrinsischer positiver endexpiratorischer Druck (=intrinsic positive end-expiratory pressure, iPEEP) zu einer weiteren Zunahme der Atemarbeit (Kreppein et al., 2016; Kabitz, Windisch, 2008). Aufgrund von Perfusions-Ventilations Inhomogenitäten kommt es zu einer erhöhten Totraumventilation, die zum einen eine insuffiziente CO₂ Abatmung, zum anderen eine Hypoxie verursachen. Durch den emphysematösen Umbau von funktionellem Lungengewebe ist der Gasaustausch weiter eingeschränkt. Dies führt zusätzlich zu einer erhöhten Atemarbeit (Loring et al., 2009). Zusammenfassend ist die Atemarbeit von COPD Patienten aufgrund der Atemwegsobstruktion, Hyperinflation, verminderten Compliance und dem beeinträchtigten Gasaustausch um ein 3 bis 7-faches gegenüber dem Normalzustand bei Gesunden erhöht (Loring et al., 2009).

1.3 Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei COPD

Die anfänglichen Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit im Rahmen der COPD führen bei Progress der Krankheit oft zu einem ausgeprägten Vermeidungsverhalten, da die durch Anstrengung hervorgerufene Dyspnoe und Fatigue als sehr unangenehm und bedrohlich empfunden werden. Durch dieses Vermeidungsverhalten wird eine Abwärtsspirale befeuert, die in einer weiteren Abnahme der körperlichen Aktivität und Dekonditionierung resultiert (GOLD, 2018). Diese Abwärtsspirale der Inaktivität führt auch zu einer verminderten Lebensqualität, häufigeren Hospitalisierungen und einer erhöhten Mortalität (GOLD, 2018; Maltais et al., 2014).

1.3.1 Dysfunktion der Extremitätenmuskeln bei COPD

Die eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit bei der COPD wird auf verschiedene Umstände, die sich auch gegenseitig beeinflussen, zurückgeführt. Zu nennen sind hier Einschränkungen der Ventilation, des kardiovaskulären Systems, des Metabolismus und der Arbeitsmuskulatur. Ein Großteil der körperlichen Leistungseinschränkung wird der Ventilationseinschränkung bei der COPD zugeschrieben, jedoch spielt hier auch eine

Dysfunktion der Muskeln, vor allem der unteren Extremität, eine maßgebliche Rolle (Debigaré & Maltais, 2008). Es ist bekannt, dass COPD eine Erkrankung mit extrapulmonalen Effekten ist, bei der eine reduzierte Skelettmuskelfunktion ein großer Teil der Krankheitslast ist (Maltais et al., 2014). Körperliche Inaktivität, das heißt Dekonditionierung, spielt eine maßgebliche Rolle bei der Entstehung der Skelettmuskeldysfunktion. Die feststellbaren Veränderungen beinhalten eine Muskelatrophie, eine reduzierte oxidative Kapazität, Veränderungen der Muskelfaserstruktur und des mitochondrialen Metabolismus. Bei COPD Patienten wurde zudem ein Muskelfasershift beobachtet, bei dem es zu einem geringeren Anteil von Typ I Muskelfasern und einem subsequenten größeren Anteil von Typ IIA Muskelfasern mit geringerer oxidativer Kapazität kommt (Gosker et al., 2002). All dies führt zu einer geringeren Muskeleffizienz und einer verfrühten Ermüdung des Muskels. Es ist noch nicht geklärt, in welchem Ausmaß andere Pathologien dazu beitragen (Maltais et al., 2014). Es ist ebenso nicht letztlich klar, wie groß der Anteil ist, den die Skelettmuskeldysfunktion auf die Einschränkung der Leistungsfähigkeit der Patienten hat. Debigaré et al. argumentieren, dass hierdurch die körperliche Leistungsfähigkeit am meisten begrenzt werde (Debigaré & Maltais, 2008). Sicher ist, dass sie einen Einfluss darauf hat.

1.3.2 Dynamische Hyperinflation bei körperlicher Betätigung

O'Donnell et al. sehen die dynamische Hyperinflation als Hauptgrund der verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit (O'Donnell et al., 2006). Durch die weiter oben beschriebenen Pathomechanismen der dynamischen als auch statischen Hyperinflation verspüren die Patienten bei Belastung schon früh eine nicht erträgliche Dyspnoe. Die Dyspnoe zwingt sie zum Abbruch, noch bevor die physiologischen Leistungsmaxima erreicht werden. Besonders ausgeprägt ist dies bei COPD im fortgeschrittenen Stadium. Durch die statische und dynamische Hyperinflation ist auch die Totraumventilation der Patienten so groß, dass unter Belastung der Spielraum, in dem die Ventilation gesteigert werden kann, nur noch klein ist. Die dynamische Hyperventilation führt zur mechanischen Restriktion, die zu einer alveolären Hypoventilation führen kann. Darüber hinaus sind die negativen Auswirkungen der dynamischen Hyperinflation auf die kardiovaskuläre Zirkulation derart schwerwiegend, dass unter Belastung die

kardiopulmonalen Reserven schnell ausgeschöpft sind (O'Donnell et al., 2015; O'Donnell et al., 2006).

Die Hyperinflation hat jedoch nicht nur negative Konsequenzen für das respiratorische System, sondern trägt auch zur Belastung des kardiovaskulären Systems bei. Barr et al. zeigten, dass das Fortschreiten von Lungenemphysem und Atemwegsobstruktion mit einer Verschlechterung der Herzfunktion korrelieren (Barr et al., 2010). Es konnte eine rechtsventrikuläre (Mahler, Brent, Loke, Zaret, & Matthay, 1984) und linksventrikuläre Dysfunktion (Cheyne, Williams, Harper, & Eves, 2016) festgestellt werden, die beide am ehesten auf die Hyperinflation zurückgeführt werden. Jörgensen et al. stellten bei Patienten mit ausgeprägtem Lungenemphysem rechts- und linksventrikuläre Dysfunktionen und eine verringerte Auswurfleistung fest. Da die enddiastolische Füllung deutlich vermindert war, vermuteten die Autoren einen verminderten venösen Rückfluss zum Herzen als Folge der Hyperinflation als wahrscheinlichste Ursache (Jörgensen et al., 2007). Wie stark die statische oder dynamische Hyperinflation an der Einschränkung der Hämodynamik genau beteiligt ist, ist noch unklar. Dass sie jedoch daran Teil hat, ist belegt. So zeigten Tzani et al., dass COPD Patienten mit dynamischer Hyperinflation eine schlechte kardiovaskuläre Anpassung auf körperliche Belastung aufweisen (Tzani et al., 2011).

1.3.3 Interaktionen von Atemmuskulatur und Beinmuskulatur

Einen anderen Blickwinkel auf die Limitation der körperlichen Leistungsfähigkeit von COPD Patienten haben Aliverti et al. (Aliverti & Macklem, 2001). Sie sehen eine Energieversorgung, die nicht den Bedürfnissen von Atemmuskulatur und Arbeitsmuskulatur der Beine gleichzeitig gerecht werden kann, als Hauptgrund für die begrenzte körperliche Leistungsfähigkeit. Besonders bei körperlicher Anstrengung ist die Atemarbeit stark erhöht, was zu einer Überlastung der Atemmuskulatur führt. Diese hat folglich einen erhöhten Energie- und Sauerstoffbedarf. Die ineffizient arbeitende Arbeitsmuskulatur der Beine hat bei Belastung auch einen hohen Energie- und Sauerstoffbedarf, jedoch ist das Gesamtangebot des Körpers an Sauerstoff begrenzt. Folglich konkurrieren die Atemmuskulatur und die Beinmuskulatur um den begrenzt vorhandenen Sauerstoff. Eine Konkurrenz um Sauerstoff bedeutet eine Konkurrenz um oxygeniertes Blut, folglich um einen mehr oder weniger großen Anteil am Herzzeitvolumen (=HZV). Das bedeutet, dass bei erhöhter Atemarbeit und körperlicher

Arbeit der Beinmuskulatur nicht ausreichend viel HZV zur Verfügung steht, um beide genügend mit oxygeniertem Blut zu versorgen. Es wird also entweder die Atemmuskulatur oder die Beinmuskulatur ausreichend perfundiert. Dies schlägt sich wiederum in der Leistungsfähigkeit der Atmung oder der Beine nieder. St. Croix et al. beobachteten, wie es während einer erhöhten Belastung der Atemmuskulatur durch erhöhte Atemarbeit, zu einer sympathisch gesteuerten Umverteilung des Blutflusses von der Arbeitsmuskulatur des Beines zu der Atemmuskulatur kam. Dies konnte bei gesunden Probanden, als auch bei COPD Patienten gezeigt werden (St. Croix, Morgan, Wetter, & Dempsey, 2000). Einige weitere Autoren bestätigten die Annahme, dass erhöhte Atemarbeit den Blutfluss zu der Arbeitsmuskulatur der Beine negativ beeinträchtigt und gleichzeitig die Leistungsfähigkeit reduziert (Romer, Lovering, Haverkamp, Pegelow, & Dempsey, 2006; Dempsey, Sheel, St. Croix, & Morgan, 2002; Sheel et al., 2001; Harms, Wetter, St Croix, Pegelow, & Dempsey, 2000; Harms et al., 1997). Aliverti et al. schlussfolgerten, dass ein erhöhter Sauerstoffbedarf der Atemmuskulatur eine Umverteilung des HZV zugunsten der Atemmuskulatur bedingt, was in einer Minderversorgung der Beinmuskulatur resultiert. Die Minderversorgung der Beinmuskulatur schränke ihre Leistungsfähigkeit ein und wirke somit am ehesten leistungsbegrenzend (Aliverti & Macklem, 2001). Eine Umverteilung des HZV, resultierend aus der Konkurrenz zwischen der arbeitenden Beinmuskulatur und der Atemmuskulatur um einen Anteil des HZV, konnte jedoch noch nicht direkt beobachtet werden. Die notwendigen invasiven Messungen bringen erhebliche praktische und ethische Schwierigkeiten mit sich. Dennoch kann man aufgrund einiger Studien, eine Umverteilung des Blutflusses annehmen.

1.4 Nicht-invasive Ventilation (NIV)

Da es sich bei der Nicht-invasiven Ventilation (=NIV) um ein Schlüsselthema dieser Dissertation handelt, werde ich genauer darauf eingehen. Eine nicht-invasive Beatmung wird üblicherweise über eine abnehmbare Gesichtsmaske vollzogen. Normalerweise handelt es sich hierbei um eine BiPAP- Beatmung (=Bilevel positive airway pressure), das bedeutet eine Beatmung mit zwei unterschiedlichen positiven Beatmungsdrücken. Ein höherer Beatmungsdruck stellt dabei den inspiratorischen Beatmungsdruck (=IPAP, inspiratory positive airway pressure) und ein deutlich niedrigerer den expiratorischen (=EPAP, expiratory positive airway pressure) dar. Die NIV stellt lediglich eine

Unterstützung für die Atmung des Patienten dar, er muss selbst noch einen Atemaufwand betreiben, der bei idealer Einstellung jedoch möglichst klein sein sollte. Bezüglich der Atemfrequenz gibt es verschiedene Modi der Beatmungssysteme, wie eine atemzugsgetriggerte Unterstützung oder ein automatisch ablaufender Rhythmus.

Die nicht-invasive Beatmung (NIV) findet mittlerweile mehrere Anwendungsgebiete in der Therapie von COPD Patienten. Bei einer bedrohlichen ventilatorischen Insuffizienz, kann die Ventilation der Patienten entweder invasiv per Intubation, oder mit nicht-invasiver Beatmung sichergestellt werden (GOLD, 2018). In der Therapie von Patienten mit chronischer Hyperkapnie ist der Nutzen einer nicht-invasiven Beatmung mittlerweile auch gesichert (GOLD, 2018; Murphy et al., 2017).

Für den Gebrauch von NIV bei Patienten mit einer akuten respiratorischen Insuffizienz im Rahmen einer Exazerbation der COPD ist der klinische Nutzen hinreichend belegt (Lindenauer et al., 2014; Brochard et al., 1995; Bott et al., 1993). Mittlerweile wird der Gebrauch von NIV gegenüber einer Intubation zunächst präferiert, es kann heutzutage gar als der Goldstandard der Behandlung bezeichnet werden (GOLD, 2018; Shah, D'Cruz, & Murphy, 2018). Es ist nachgewiesen, dass NIV die Zahl der notwendigen Intubationen, die Mortalitätsrate und die Komplikationsrate senkt, außerdem auch die Zeit im Krankenhaus verkürzt (GOLD, 2018; Shah et al., 2018; Wedzicha et al., 2017; Plant, Owen, & Elliott, 2000). Die NIV führt auch zu einer Verbesserung der arteriellen Sauerstoffsättigung, einer Senkung des $p\text{CO}_2$ und einer Anhebung des pH-Wertes. Dies verringert die Schwere der respiratorischen Azidose. Außerdem werden Atemfrequenz, Dyspnoe und die Atemarbeit gesenkt (GOLD, 2018). Ein Scheitern einer initialen NIV und eine subsequente invasive Beatmung ist mit einer höheren Morbidität, längeren Krankenhausaufenthaltsdauer und höheren Mortalität der Patienten verbunden (Chandra et al., 2012). Große Nachteile der NIV werden nicht berichtet. In Versuchsreihen, bei denen bei akuter COPD Exazerbation NIV gegen eine Intubationsbeatmung getestet wurde, war die Komplikationsrate in der Intubationsgruppe größer (Wedzicha et al., 2017).

Indikationen für eine NIV-Beatmung:

- Respiratorische Azidose ($p\text{CO}_2 > 45\text{mmHg}$ oder $\text{pH} < 7,35$)
- Schwere Dyspnoe mit klinischen Zeichen einer Ermüdung der Atemmuskulatur, erhöhter Atemarbeit

- Persistierende Hyperkapnie und Hypoxämie trotz adäquater Sauerstoffsupplementation
Aus: (GOLD, 2018)

Mögliche Ausschlusskriterien für NIV bzw. Indikationen für invasive Beatmung:

- Mangelnde Kooperationsfähigkeit, oder Kooperationsbereitschaft
- Stark eingeschränkter Bewusstseinszustand
- Gesichtsdeformitäten
- Hohes Aspirationsrisiko
- Ösophagusstenose

Aus (Wedzicha et al., 2017)

Absolute Kontraindikationen für NIV:

- Fehlende Spontanatmung
- Schnappatmung
- Funktionelle Atemwegsverlegung
- Gastrointestinale Blutung
- Ileus
- Koma (nicht hyperkapnisch)

Aus (Kreppein et al., 2016)

Indikationen für eine invasive Beatmung:

- Versagen oder nicht Tolerieren von NIV
- Lebensbedrohliche Hypoxämie trotz NIV
- Hohes Aspirationsrisiko
- Starke respiratorische Azidose
- Stark reduzierter Bewusstseinszustand oder psychomotorische Agitation
- Zustand nach Atem- oder Herzstillstand
- Hämodynamische Instabilität
- Lebensbedrohliche Arrhythmien

Aus (GOLD, 2018)

1.4.1 NIV-Langzeittherapie

Positive Effekte einer langzeitigen NIV-Heimbeatmung konnten in einigen Studien gezeigt werden. Einige Patienten können davon profitieren, jedoch ist, wie Dretzke et al. betonten, die Studienlage noch unklar (Dretzke et al., 2016).

Bei chronisch hyperkapnischen COPD Patienten, zeigte eine sechsmonatige Heimbeatmung mithilfe von NIV, die tagsüber über einige Stunden stattfand, signifikante Verbesserungen verglichen mit der Kontrollgruppe. So waren Verbesserungen des

Perfusion-Ventilation Verhältnisses der Lunge zu beobachten, zusätzlich kam es verglichen zur Kontrollgruppe zu einem Abfall des $p\text{CO}_2$ (De Backer et al., 2011). Für den langfristigen Gebrauch von NIV im Anschluss an eine hyperkapnische Exazerbation der COPD, konnte in einer multizentrischen deutsch-österreichischen Studie eine geringere Mortalität, seltenere Re-Hospitalisierungen und eine Reduktion des $p\text{CO}_2$ festgestellt werden (Köhnlein et al., 2014). Auch die Studienergebnisse von Galli et al. unterstützen dies (Galli et al., 2014). Große, multizentrische dänische und britische Studien zeigten einen Überlebensvorteil und weniger Hospitalisierungen bei mit NIV-Heimbeatmung behandelten Patienten (Murphy et al., 2017; Ankjærgaard et al., 2016;).

Die Studienlage ist jedoch nicht ohne Widersprüche, in einer der bisher größten multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Studien beobachteten Struik et al. keine Senkung der Mortalität und Re-hospitalisierung unter einer langfristigen NIV-Nachtbeatmungstherapie bei allerdings nicht vergleichbarem Studienprotokoll. Sie zeigten aber eine Verbesserung der Lebensqualität und auch eine Reduktion des täglichen und nächtlichen $p\text{CO}_2$ (Struik et al., 2014). In einer multizentrischen chinesischen Studie konnte man weder eine Reduktion der Mortalität, noch eine Verbesserung der Lungenfunktion oder Lebensqualität feststellen. Es ergab sich aber eine Reduktion des $p\text{CO}_2$ und Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei einer NIV-Langzeit-Heimbeatmung (Zhou et al., 2017). In der Zusammenschau scheint es aber dennoch, dass die Langzeit-NIV Behandlung deutliche Vorteile für die Behandlung hyperkapnischer COPD Patienten mit sich bringen kann.

NIV wird des Weiteren im terminalen Stadium der COPD als palliativer Ansatz verwendet. Dyspnoe ist hier ein vorreitendes Symptom, und dazu ein äußerst belastendes. Der Einsatz von NIV konnte bei Patienten mit einem Bronchialkarzinom im Endstadium die Dyspnoe durch eine Entlastung der Atemmuskulatur lindern und zu einer verbesserten Oxygenierung verhelfen (Cuomo et al., 2004). Jedoch ist der palliative Gebrauch von NIV nicht unkritisch zu betrachten. Es stellt immer eine Einzelfallentscheidung dar, ob eine NIV lediglich das Leiden des Patienten verlängert, oder eine Hilfe am Lebensende ist (Curtis et al., 2007).

1.4.2 NIV als Unterstützung der Atemmuskulatur

Einige Studien haben bisher gezeigt, dass eine Ventilationsunterstützung durch NIV die Atemmuskulatur entlasten kann, die Atemarbeit reduziert und die bei Belastung auftretende Dyspnoe lindern kann (Ambrosino & Xie, 2017; Menadue, Alison, Piper, Flunt, & Ellis, 2009; Kallet, Faarc, & Diaz, 2009; Costes et al., 2003). Überwiegend aufgrund dieses entlastenden Effekts, den NIV auf die Atemmuskulatur hat, wurde in letzten Jahren immer häufiger versucht, NIV als Zusatz zu einem körperlichen Training bei COPD Patienten zu verwenden.

Es gibt Evidenz, dass NIV vor allem bei Trainingsmethoden, die die Beine betreffen zu einer höheren Trainingsintensität, und längeren Ausdauerleistung verhelfen kann. Borghi-Silva et al. stellten heraus, dass bei einer hochintensiven körperlichen Belastung NIV die Atemmuskulatur entlastet. Sie haben auch Hinweise auf eine verbesserte periphere Muskeloxygenierung gefunden (Borghi-Silva et al., 2008). So war bei einem unveränderten Gesamtsauerstoffverbrauch eine erhöhte Oxygenierung des M. vastus lateralis des Beines festgestellt worden. Dies kann als Konsequenz einer Umverteilung des Blutflusses von Atemmuskulatur zur Beinmuskulatur gewertet werden. Diese wiederum kann als Resultat der Entlastung der Atemmuskulatur mithilfe von NIV gedeutet werden. Die Atemmuskulatur benötigt aufgrund der Entlastung mit NIV weniger Sauerstoff, und ein größerer Teil des Herzzeitvolumens und Sauerstoffangebots kann für die Beinmuskulatur verwendet werden (Borghi-Silva et al., 2008).

2 Fragestellung

2.1 Hintergrund der Studie

Wie im vorangegangenen Teil geschildert, ist bei der COPD die Atemarbeit erhöht (Kreppin et al., 2016; Loring et al., 2009). Aufgrund der erhöhten Atemarbeit hat die Atemhilfsmuskulatur einen höheren Sauerstoffbedarf, der nur durch eine stärkere Perfusion, folglich einen größeren Teil des Herzzeitvolumens gedeckt werden kann. Es gibt Evidenz, die darauf hinweist, dass eine gesteigerte Perfusion der Atemhilfsmuskulatur nur durch eine verminderte Perfusion der Arbeitsmuskulatur kompensiert werden kann (Romer et al., 2006; Dempsey et al., 2002; Aliverti & Macklem, 2001; Sheel et al., 2001; Harms et al., 2000; St Croix et al., 2000; Harms et al., 1997). Folglich vermutet man eine Art von „Konkurrenz“ um das Herzzeitvolumen zwischen Atemhilfsmuskulatur und Arbeitsmuskulatur, was zu einer Minderperfusion und verfrühten Ermüdung der Beinmuskulatur führen kann. Die Minderperfusion wird neben der quälenden Dyspnoe als einer der Hauptgründe für die limitierte körperliche Leistungsfähigkeit der COPD Patienten gesehen (O'Donnell et al., 2006; Aliverti & Macklem, 2001). Es ist bekannt, dass der Einsatz von NIV die Atemarbeit und Dyspnoe verringern kann (Ambrosino & Xie, 2017; Menadue et al., 2009; Kallet et al., 2009; Costes et al., 2003). Außerdem konnte eine nicht-invasive Beatmung COPD Patienten in vorangegangenen Studien schon zu größerer körperlicher Leistungsfähigkeit verhelfen (Koopman et al., 2019; Vitacca et al., 2018; Borghi-Silva et al., 2010; Borghi-Silva et al., 2008; Menadue et al., 2009; van 't Hul et al., 2006; Reuveny et al., 2005; van 't Hul et al., 2004; Costes et al., 2003; Hawkins et al., 2002; Johnson et al., 2002; Bianchi et al., 1998).

In dieser Studie soll der Effekt der NIV genutzt werden, um die Atemmuskulatur bei hyperkapnischen COPD Patienten bei körperlicher Belastung zu entlasten. Durch den Einsatz von NIV würde die sonst limitierende Dyspnoe die Patienten möglicherweise später zu einem Abbruch des Trainings zwingen. Gleichzeitig vermutet man basierend auf der weiter oben beschriebenen Konkurrenz um das Herzzeitvolumen zwischen Atemmuskulatur und Beinmuskulatur, dass durch den Einsatz von NIV eine Umverteilung des Blutflusses erzielt werden könnte. Das bedeutet, dass durch die Entlastung der Atemhilfsmuskulatur, und folglich geringere Atemarbeit, diese weniger stark perfundiert werden müsste, und ein größerer Teil des Herzzeitvolumens für die Versorgung der Arbeitsmuskulatur des Beines bereitstehen würde (Borghi-Silva et al.,

2008). Folglich würden weder Dyspnoe noch die Minderperfusion der Beine die Patienten zu einem verfrühten Belastungsabbruch zwingen. Somit könnten die Patienten länger trainieren und ein intensiveres Training der Beinmuskulatur erzielen. Das intensivere Training würde in einem stärkeren Trainingsreiz resultieren, was in einem besseren Trainingsergebnis und einer höheren körperlichen Belastbarkeit des Patienten in alltäglichen Situationen resultieren könnte. Schlussendlich könnte der Patient durch das von NIV unterstützte Training mit einer besseren Aktivität, Teilnahme und Lebensqualität profitieren.

In einem Cochrane Review schlussfolgerten Menadue et al., dass es momentan angesichts der bestehenden Datenlage schwierig sei, eine generelle Empfehlung über NIV als Trainingszusatz bei COPD Patienten zu treffen. Einige Studien weisen darauf hin, dass NIV vor allem bei Trainingsmethoden, die die Beine betreffen zu einer höheren Trainingsintensität, und längeren Ausdauerleistung verhelfen, und somit auch zu einem größeren Trainingseffekt führen kann. Welche Auswirkungen das auf die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten haben würde, ist noch nicht ausreichend geklärt (Menadue et al., 2014). Speziell vor diesem Hintergrund ist diese Studie sinnvoll, die den akuten Nutzen von NIV als Trainingszusatz für weit fortgeschrittene COPD Patienten mit Hyperkapnie untersuchen soll. Besonders an dieser Studie ist es, dass wir durch Erheben von Herzkreislaufparametern und der peripheren Oxygenierung in der Bein- und Intercostalmuskulatur Hinweise auf pathophysiologische Zusammenhänge einer möglichen Umverteilung des Blutflusses durch NIV feststellen wollen. Die Fragestellung ist: Verbessert eine nicht-invasive Beatmung (NIV) von hyperkapnischen COPD Patienten deren körperliche Leistungsfähigkeit? Welche Auswirkungen hat sie auf kardiovaskuläre Parameter, die Oxygenierung der Atemmuskulatur und Beinmuskulatur, und auf subjektiv empfundene Parameter wie Atemnot und die Beinermüdung?

2.2 Ziel der Studie

Ziel der Studie ist es, den Effekt einer NIV während körperlicher Belastung auf die körperliche Leistungsfähigkeit bei hyperkapnischen COPD Patienten hinsichtlich der zugrunde liegenden pathophysiologischen Effekte zu untersuchen. Des Weiteren sollte geprüft werden, inwieweit die NIV die Verfügbarkeit von Sauerstoff in der Beinmuskulatur beeinflusst, welche Auswirkungen dies auf die Symptome Atemnot und Beinermüdung hat und wie Herzkreislaufparameter beeinflusst werden. Die zu

untersuchende Hypothese dieser Arbeit ist, ob eine NIV Beatmung positive kurzzeitige Effekte auf die körperliche Leistungsfähigkeit, kardiorespiratorische Parameter und die periphere Oxygenierung bei hyperkapnischen COPD Patienten hat.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine Crossover-Studie, die 20 Teilnehmer umfasste. Jeder einzelne Studienteilnehmer ist seine eigene Kontroll- und Interventionsgruppe, da jeder Studienteilnehmer sowohl an einem Test mit Intervention als auch an einem Test ohne Intervention teilnahm. In dieser Konstellation stellt die Intervention, die bei den Studienteilnehmern durchgeführt wurde, eine nicht-invasive Beatmung (NIV) des Teilnehmers während eines Fahrradergometertests dar. Im Vergleich dazu ist der Test ohne Intervention, d.h. der Kontrolltest, ein vergleichbarer Fahrradergometertest ohne eine zusätzliche nicht-invasive Beatmung währenddessen. Die Reihenfolge, welcher Test zuerst stattfand, wurde randomisiert und zu Studienbeginn bei jedem Teilnehmer gelöst.

3.2 Ethikantrag

Der Ethikantrag wurde bei der Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer eingereicht und positiv von dieser bewertet (Ethik-Kommission der Philipps-Universität Marburg Nr. 16050). Die Studie wurde auch auf Clinical Trials online registriert (Clinical Trials Identifikationsnummer (www.clinicaltrials.gov): NCT 02877290).

3.3 Patienten

3.3.1 Patientenkollektiv

Die Studienteilnehmer wurden in der Schön-Klinik Berchtesgadener Land rekrutiert. Diese verbrachten dort einen stationären mehrwöchigen pneumologisch-rehabilitativen Aufenthalt, meist einige Wochen im Anschluss an eine vorhergegangene Hospitalisierung aufgrund einer Exazerbation ihrer COPD. Die multimodale und multidisziplinäre pneumologische Rehabilitation der Patienten bestand aus einer Optimierung der Pharmakotherapie, Physiotherapie, Sporttherapie, Ergotherapie, Atmungstherapie, Ernährungsberatung und Psychotherapie.

3.3.2 Ein-, Ausschluss- und Abbruchkriterien für die Studienteilnahme

3.3.2.1 Einschlusskriterien

- Patienten mit COPD (Schweregrad IV nach GOLD)

- Hyperkapnie: $p\text{CO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ (in Ruhe oder während Belastung, trotz/unter Sauerstoffgabe)
- Alter: 40-80 Jahre
- Schriftliche Einwilligung in die Studienteilnahme

3.3.2.2 Ausschlusskriterien

- Orthopädische oder andere Komorbiditäten, die es dem Patienten nicht ermöglichen, die Tests auf dem Fahrradergometer durchzuführen
- Akute Exazerbation der COPD
- Klinisch relevante Herzschwäche, akutes Koronarsyndrom

3.3.2.3 Abbruchkriterien

- Verstöße gegen den Studienablauf, z.B. mangelnde Compliance
- Akute Exazerbation/akuter Infekt (gravierende Symptome länger als 3 Tage; Notwendigkeit einer wesentlichen medikamentösen Therapieänderung)
- Starker Abfall der Sauerstoffsättigung während Belastung ($\text{SpO}_2 < 80\%$)
- Wenn ein Patient aus der Studie ausschied, wurde dies dokumentiert und führte zu keinen weiteren Folgen. Ein Steering- oder Safety Committee war bei dieser Studienform nicht notwendig.
- Es wurden keine Kriterien verletzt, die das Vorenthalten einer Therapie für den Studienpatienten bedeutet hätten.

3.3.3 Einverständniserklärung

Die Teilnehmer mussten zur Studienteilnahme vor Studienbeginn eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnen.

3.4. Studienablauf

Die Patienten wurden nach Aufklärung und ihrer schriftlichen Zustimmung zur Studienteilnahme in zwei verschiedene Sequenzgruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte durch einen Losentscheid vor Beginn der Studienmessungen des jeweiligen Teilnehmers. Zu diesem Zwecke wurden vor Beginn der Datenerhebung 10 Lose mit dem Titel „Zuerst NIV“ und 10 Lose mit dem Titel „Zuerst Kontrolle“ erstellt. Diese wurden gemeinsam in einen Briefumschlag gegeben, aus dem jeder neue Studienteilnehmer bei Studieneinschluss ein Los blind zog. Je nachdem, ob der

Teilnehmer entweder „Zuerst NIV“ oder „Zuerst Kontrolle“ gezogen hatte, wurde er in eine der beiden Sequenzgruppen 0 und 1, zugeordnet. Bei der einen Sequenzgruppe fand zuerst die Messung mit zusätzlicher nicht-invasiver Beatmung und im Anschluss die Kontrollmessung ohne nicht-invasive Beatmung statt, bei der anderen die umgekehrte Reihenfolge der Studienmessungen. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um zuvor durch eine Atmungstherapeutin an eine NIV Beatmung gewöhnte Patienten (wenige Stunden bis Jahre). Sie waren nicht NIV-naiv.

Zu Beginn der Studie wurden eine Blutgasanalyse und eine Bodyplethysmographie durchgeführt, um das Kollektiv hinsichtlich der Blutgase, Lungenvolumina und des COPD-Schweregrades zu charakterisieren. Diese Messungen entsprachen der alltäglichen Praxis innerhalb der pneumologischen Rehabilitation. Zudem wurden auch die tcpCO₂-Partialdrücke kontinuierlich in einer Nacht mittels SenTec®-Digital-Monitor (SenTec AG, Therwil, Schweiz) transkutan gemessen.

Vor dem ersten Studientag wurde von einer geschulten Atmungstherapeutin eine nicht-invasive Beatmung auf die Studienteilnehmer angepasst. In mehreren Sitzungen wurde das Beatmungsgerät (ResMed Stellar™ 150, San Diego, USA) mit IPAP, EPAP, O₂ Gehalt und Atemfrequenz auf den Patienten unter Belastung individualisiert. Außerdem wurde dieser geschult, die nicht-invasive Beatmung zu tolerieren. Ein positiver inspiratorischer Atemwegsdruck (=IPAP) von i.d.R. mindestens 20 cmH₂O wurde verwendet, um eine ausreichende Entlastung der Atemmuskulatur des Patienten zu erreichen. Der verwendete Modus des Beatmungsgeräts war eine assistierte, druckkontrollierte Beatmung (=APCV, assisted pressure controlled ventilation), bei der der Atemrhythmus und ein maximaler Beatmungsdruck vorgegeben sind.

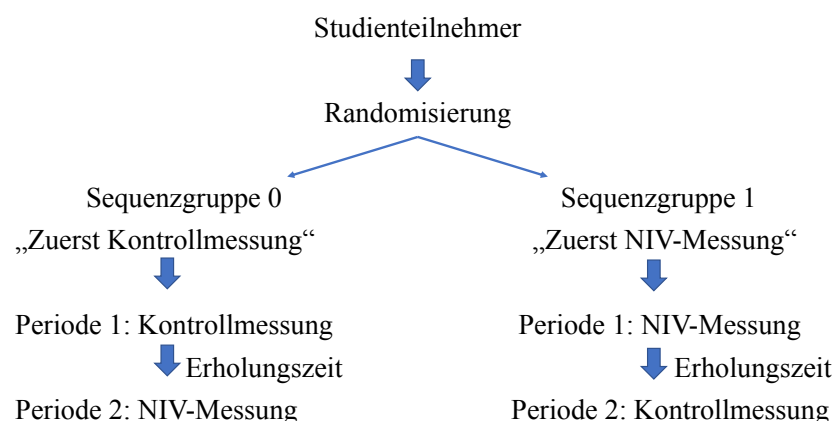


Abbildung 1: Studiendesign, Ablauf des Crossovermodells

3.4.1 Studientag 1

Am 1. Studientag nahmen die Patienten an einem Fahrrad-Stufentest zur Evaluation der maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit (=Peak work rate, PWR) teil. Hierbei waren die Teilnehmer angewiesen, unter stetiger Überwachung des SpO₂ und der Herzfrequenz, auf einem Fahrradergometer bei ca. 60-70 Umdrehungen pro Minute bis zu ihrem subjektiven Leistungsmaximum zu gehen. Bei Erreichen dieses Punktes, sollten sie den Test abbrechen. Der Tretwiderstand begann bei 10 Watt und stieg minütlich um je 10 Watt an. Die letzte volle geschaffte Wattstufe wurde als die maximale körperliche Leistungsfähigkeit (=peak work rate, PWR) des Teilnehmers gezählt.

3.4.2 Studientag 2

24 Stunden später absolvierten die Patienten zwei Ausdauertests auf dem Fahrradergometer (=Cycle endurance test, CET) im Abstand von einer Stunde. Die Intensität lag dabei bei 60% der am Vortag bestimmten peak work rate. Wie weiter oben beschrieben, war die Reihenfolge dieser beiden Tests randomisiert. Der Ergometertest im Modus „Kontrolle“ wurde mit der für den Teilnehmer unter Belastung üblichen Sauerstoffgabe über eine Nasenbrille absolviert. Der Ergometertest im Modus „NIV“ wurde unter gleicher Sauerstoffgabe plus Nutzung der individualisierten NIV durchgeführt. Dies erfolgte nach ärztlicher Absprache und unter direkter Betreuung einer erfahrenen Atmungstherapeutin. Vor Messbeginn wurden ein Ohrclip des SenTec-Systems zur Messung des tcpCO₂ und ein Pulsoxymeter (SpO₂ Messgerät) an einen Finger der Teilnehmer angebracht. Zudem wurden zwei Klebesensoren eines Nahinfrarot-spektroskopie-systems (=NIRS) zur transkutanen Messung lokaler Sauerstoffsättigung an die Teilnehmer angebracht. Der erste befand sich an der rechten Rumpfseite zwischen dem 7. Und 8. Intercostalraum in der Medioclavikularlinie. Der zweite NIRS-Sensor wurde am rechten Oberschenkel leicht lateral und proximal der Patella aufgeklebt, auf dem M. vastus lateralis. Diese Areale mussten während der Fahrradbelastung freigelegt sein, um ein mögliches Verrutschen detektieren zu können.



Abbildung 2, Studienaufbau im Modus „Kontrolle“



Abbildung 3, Studienaufbau im Modus „NIV“

Während der beiden Fahrradergometertests des zweiten Studientages wurden folgende Parameter erhoben:

Erfasste Parameter unmittelbar vor Belastungsbeginn (Baseline):

- Dyspnoe und Beinermüdung (=Fatigue der Beine) (BORG-Skala)
- Sauerstoffsättigung (SpO_2) (Pulsoxymetrie)
- Systolischer und diastolischer Blutdruck nach Riva Rocci
- $tcpCO_2$ und Herzfrequenz (SenTec®)
- Gewebeoxygenierung (Gewebe-Sauerstoff-Index (TSI), desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (PortaLite, Artinis, Niederlande) an der Interkostalmuskulatur und am M. vastus lateralis

Zum Abbruchzeitpunkt des kürzeren Tests beider Studienmessungen (Isotime):

- Sauerstoffsättigung (SpO_2) (Pulsoxymetrie)
- $tcpCO_2$ - und Herzfrequenz (SenTec®)
- Gewebeoxygenierung (Gewebe-Sauerstoff-Index (TSI), desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (PortaLite, Artinis, Niederlande) an der Interkostalmuskulatur und am M. vastus lateralis

Zum Belastungsende (Ende):

- Maximale Ausdauerzeit der Teilnehmer auf dem Fahrradergometer
- Dyspnoe und Fatigue der Beine (BORG-Skala)
- Sauerstoffsättigung (SpO₂)(Pulsoximetrie)
- Systolischer und diastolischer Blutdruck nach Riva Rocci
- tcpCO₂- und Herzfrequenz (SenTec®)
- Gewebeoxygenierung (Gewebe-Sauerstoff-Index (TSI), desoxygeniertes Hämoglobin (HHb)) mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (PortaLite, Artinis, Niederlande) an der Intercostalmuskulatur und am M. vastus lateralis

5 Minuten nach Testende (Recovery):

- Dyspnoe und Fatigue der Beine (BORG-Skala)
- Sauerstoffsättigung (SpO₂)(Pulsoximetrie)
- Systolischer und diastolischer Blutdruck nach Riva Rocci
- tcpCO₂- und Herzfrequenz (SenTec®)
- Gewebeoxygenierung (Gewebe-Sauerstoff-Index (TSI), desoxygeniertes Hämoglobin (HHb)) mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (PortaLite, Artinis, Niederlande) an der Intercostalmuskulatur und am M. vastus lateralis

3.5 Verwendete Messmethoden

3.5.1 Nicht invasive Beatmung (NIV)

Die Patienten wurden während eines der beiden Fahrradergometertests an Studientag 2 nicht-invasiv beatmet (NIV). Wie weiter oben beschrieben, fand die Beatmung im Modus „NIV“ statt. Um eine auf den Patienten individualisierte nicht-invasive Beatmung zu ermöglichen, wurde in den Tagen vor den eigentlichen Studienmessungen, in mehreren Sitzungen die Gesichtsmaske, inspiratorische und expiratorische Drücke und Atemzugsfrequenz des Beatmungsgeräts auf den Patienten angepasst. Es wurden individuell angepasste Gesichtsmasken, die Nase und Mund bedeckten, verwendet (Quattro Air, Resmed, Planegg, Deutschland). Befestigt wurden diese durch elastische Bänder um den Hinterkopf. Das verwendete Beatmungsgerät war: Resmed StellarTM 150, Planegg, Germany. Die in der Studie verwendeten Beatmungsdrücke lagen beim IPAP bei 26,75 cm H₂O (25; 27,25), beim EPAP bei 5,5 cm H₂O (5; 6). Die Atemfrequenz lag bei 20 Atemzügen/min (17,5; 21,25). Der verwendete Modus des Beatmungsgeräts war

APCV (assisted pressure controlled ventilation), bei der der Atemrhythmus und ein maximaler Beatmungsdruck vorgegeben sind.

3.5.2 Fahrradergometer

Zur Durchführung aller drei Fahrradergometertests an beiden Studientagen haben wir ein handelsübliches höhenverstellbares Fahrradergometer (Ergoselect 100, Ergoline, Bitz, Deutschland) verwendet. Das Fahrradergometer wurde in zwei Modi verwendet: Am ersten Studientag fand ein Ergometerstufentest mit steigendem Wattwiderstand statt. Hierbei fing der Tretwiderstand bei 0 Watt an und wurde von dem Ergometer automatisch jede Minute um 10 Watt gesteigert, bis die Teilnehmer den Test abbrachen. Am zweiten Studientag fand der Ausdauererprobungs- (=cycle endurance test, CET) statt. Dieser hatte einen konstanten Tretwiderstand. Er betrug 60% der im Ergometerstufentest ermittelten maximalen Wattleistung (PWR) der Teilnehmer. Bei allen Tests wurden die Teilnehmer angewiesen mit etwa 60-70 Umdrehungen pro Minute zu treten.

3.5.3 Maximale Ausdauerzeit auf dem Fahrradergometer

Wie im Abschnitt „Statistische Auswertung“ später noch genauer beschrieben wird, handelt es sich bei der maximalen Zeit, die die Teilnehmer in dem jeweiligen Modus „Kontrolle“ oder „NIV“ auf dem Fahrradergometer bei ihrem individualisierten Wattwiderstand treten konnten, um den Hauptzielparameter dieser Studie. Er wird auch als „Cycle endurance time“ (CET) bezeichnet. Die CET wurde nur am zweiten Studientag, bei dem Ergometertest mit NIV-Unterstützung („NIV“) und bei dem ohne NIV-Unterstützung („Kontrolle“) erhoben. Das ergab zwei Werte für die Cycle endurance time (CET) pro Studienteilnehmer. Die maximal erreichbare Ausdauerzeit betrug jeweils 20 Minuten, hier wurde der Test von dem Versuchsleiter abgebrochen.

3.5.4 SenTec Digital Monitoring System

Zur transkutanen Messung des tcpCO₂, des SpO₂ und der Herzfrequenz verwendeten wir das SenTec Digital Monitoring System der SenTec AG, Therwil, Schweiz. Es wurde sowohl vor Beginn der Studienmessungen zur Bestimmung der Studieneinschlussparameter, als auch während der Ergometertests am Studientag 2 verwendet. Das SenTec System besteht aus einem V-Sign™- Sensor an einem langen

Kabel, verbunden mit dem SenTec Digital Monitor und weiteren Zubehörteilen. Der Sensor besteht aus einem Reflexions-Pulsoxymetrie-Sensor und einer Stow-Severinghaus-pH-Glaselektrode (SenTec Bedienungsanleitung). Der Sensor misst kontinuierlich transkutan den tcCO_2 -Partialdruck, die Sauerstoffsättigung (SpO_2) und die Herzfrequenz (HF, HR). Die transkutane Messung des tcpCO_2 ist in zahlreichen Studien auf seine Verlässlichkeit und Vergleichbarkeit mit invasiven Blutgasanalysen validiert, speziell auch auf den Kontext nicht invasive Beatmung bei Hyperkapnie (Horvath, Brutsche, Baty, & Rüdiger, 2016; Stieglitz, Matthes, Priegnitz, Hagmeyer, & Randerath, 2016; Nuccio, 2015; Roediger et al., 2011; Bolliger et al., 2007; Storre, Steurer, Dreher, & Windisch, 2007; Domingo et al., 2006). Es gibt natürlich auch Limitationen des Systems, so fanden Rodriguez et al. heraus, dass die tcpCO_2 Werte des Messsystems ungenau sind, wenn es durch Zentralisierung oder Hypothermie es zu einer Vasokonstriktion des Kapillarbettes kam (Rodriguez et al., 2006). Das SenTec System neigt dazu, den tcpCO_2 höher darzustellen als er tatsächlich ist, jedoch wird dies von dem Analysesystem durch die Funktion „Trend bereinigter tcpCO_2 “ korrigiert. Das SenTec System ist auch störanfällig für Schwankungen in Druck und Temperatur der Umgebung, oder wenn der Kontakt der Glaselektrode zur Hautoberfläche nicht bündig ist. Insgesamt handelt es sich aber bei sicherer Handhabung um ein für diese Studienmessungen sehr geeignetes, präzises und reliables Messgerät.

3.5.4.1 Funktionsweise und Verwendung von SenTec

Nachdem ein kleiner Tropfen Kontaktgel auf den V-SignTM-Sensor aufgetragen worden ist, wurde dieser mittels eines Ohrclips am Ohrläppchen des Teilnehmers angebracht. Da Kohlendioxid (CO_2) und Sauerstoff (O_2) Gase sind, die leicht durch die Hautoberfläche diffundieren, ist deren transkutane Messung möglich (SenTec Broschüre). Der SenTec-Sensor erwärmt sich nun auf konstante 42°C , wodurch mehrere lokale Effekte erreicht werden: Es kommt zu einer lokalen Hyperämie und einer Stabilisierung des Stoffwechsels. Außerdem wird die Gasdiffusion an dieser Stelle erleichtert (SenTec Broschüre). Dies führt zu Steigerung der Vergleichspräzision und Genauigkeit der transkutanen CO_2 Messwerte. Kurz nach Anbringung des Ohrclips kann SenTec noch keine verlässlichen Messwerte liefern, da erst die oben beschriebene Erwärmung und Temperaturstabilität erreicht werden muss. Nach wenigen Minuten erreichen die Messwerte des SenTec einen steady state, bei dem die Messwerte mit den Ergebnissen

einer invasiven Blutgasmessung stark korrelieren (Stücker et al., 2000). Die Auswertung der SenTec Messungen erfolgte durch die Computersoftware V-STATS™ Version 4.00.

3.5.5 Pulsoxymetrie

3.5.5.1 Physikalische Grundlagen und Funktionsweise

Die Pulsoxymetrie dient der kontinuierlichen Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung (SpO_2). Hierfür macht man sich verschiedene Eigenheiten des menschlichen Körpers zu Nutze. Bei der Pulsoxymetrie strahlen zwei LED Leuchtdioden verschiedene rote und infrarote Lichtimpulse der Wellenlängen 660-940 nm aus (Jubran, 1999). Bei Oxy- und Desoxyhämoglobin handelt es sich bei Licht dieser Wellenlängen um die beiden Hauptchromophore. Das heißt, diese beiden Stoffe absorbieren Lichtwellen dieser Wellenlängen am stärksten. Hämoglobin hat je nachdem, ob es Sauerstoff trägt (Oxyhämoglobin), oder nicht (Desoxyhämoglobin), unterschiedliche sterische Konfigurationseigenschaften und ändert seine Farbe und somit sein Absorptionsspektrum. Dieses Prinzip wird in der Spektroskopie genutzt. Hier durchdringen die Lichtwellen des Pulsoxymeters ein Gewebe und anschließend werden die Veränderungen der Lichtwellen bezüglich ihres Spektrums und ihrer Intensität von einem Detektor (Photodiode) erfasst (Jubran, 1999).

Das Lambert Beer'sche Gesetz ist die physikalische Grundlage aller spektralphotometrischen Messmethoden. Es besagt, dass die Extinktion (E) einer bestimmten Wellenlänge λ bei Passage einer Lösung direkt proportional zur Konzentration (c) der lichtabsorbierenden Moleküle ist (Chan, Chan, & Chan, 2013). Dies setzt voraus, dass ihr molekularer Extinktionskoeffizient und die optische Wegstrecke bekannt und konstant sind. Es ermöglicht also von der Absorption von Lichtwellen bei dem Durchtritt durch einen Stoff, auf die Konzentration bestimmter Moleküle zurückzuschließen. Um nun wirklich die Menge an Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin des arteriellen Blutstromes, und nicht die des venösen Blutes, Knochen und Bindegewebes oder anderen Störgrößen zu messen, macht sich die Pulsoxymetrie die Pulsatilität des arteriellen Blutstromes zu Nutze. Zum einen liegt ein konstantes Signal vor, der Direct Current (=DC)(Chan et al., 2013). Es verändert sich nicht pulsatil, und spiegelt vor allem die Lichtabsorption von venösem Blut, Knochen und Bindegewebe wider. Zum anderen führt der arterielle Pulsschlag und die mit ihm einhergehende Volumensänderung arteriellen Blutes im Gewebe, zu einem pulsatilen

Signal, dem Alternating Current (=AC). Das Pulsoxymeter konzentriert sich auf den Alternating Current, das pulsatile Signal, und kann dadurch Pulsfrequenz und arterielle Sauerstoffsättigung errechnen (Chan et al., 2013). Dieses Messprinzip nennt sich Plethysmographie. Zur Pulsoxymetrie werden also die Messprinzipien der Spektroskopie und Plethysmographie miteinander kombiniert (SenTec Bedienungsanleitung). Die Pulsoxymetrie ist eine in der Medizin durchwegs akzeptierte und über alle Fachbereiche verbreitete Messmethode. Obwohl sie sehr reliabel und präzise ist, kann es unter gewissen Umständen zu Fehlmessungen kommen. Diese beinhalten:

- Geringe Perfusion kann Signal beeinflussen
 - Mangelnde Unterscheidungsfähigkeit zwischen Methhämoglobin, Carboxyhämoglobin und Oxyhämoglobin
 - Tattoos, lackierte Fingernägel etc. können das Messsignal beeinflussen
- Aus (Jubran, 1999)

3.5.6 Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)

Bei der Nahinfrarotspektroskopie handelt es sich um eine Analysetechnik, die auf der Forschung von F. Jöbsis beruht (Jöbsis, 1977). Sie basiert auf der Verwendung kurzwelliger Lichtstrahlen (700-1000 nm) des Infrarotbereichs (Ferrari, Mottola, & Quaresima, 2004). Die Lichtstrahlen werden von einer Lichtquelle des NIRS Geräts ausgestrahlt, durchlaufen in Kurvenform das Gewebe, um dann auf die in diesem Fall drei Empfängersensoren des NIRS Systems zu treffen (Ferrari et al., 2004). Die Funktionsweise ist in vielerlei Hinsicht der Messung mithilfe eines Pulsoxymeters ähnlich, der wesentliche Unterschied besteht nicht darin wie, sondern was gemessen wird. Wie weiter oben beschrieben, misst die Pulsoxymetrie die pulsatile Lichtsignale des arteriellen Blutflusses und versucht nicht-pulsatile Signale, wie venöses Blut, Bindegewebe und Knochen, soweit wie möglich herauszurechnen. NIRS, im Gegensatz, misst den Alternating Current (AC) und den konstanten Direct Current (DC). Es konzentriert sich folglich nicht auf ein pulsatile Signal, sondern misst die Veränderungen von Oxy- und Desoxyhämoglobin in einem ganzen durchstrahlten Gewebe. Dieses enthält ein Kapillarbett und somit arterielles und venöses Blut. Genau wie bei der Pulsoxymetrie, errechnet NIRS durch die Verwendung des Lambert Beer'schen Gesetzes aus den detektierten Lichtabsorptionen den Gehalt von Oxy- und Desoxyhämoglobin in einem Gewebe.

NIRS Systeme wurden schon in vorherigen Studien zur dynamischen Messung der Muskelexygenierung verwendet. Bei Fahrradergometertests an Patienten mit Herzinsuffizienz fanden Niemeijer et al. überwiegend akzeptable Werte für die Reliabilität des NIRS Systems in diesem Kontext, jedoch mussten sie Einschränkungen feststellen, vor allem in der absoluten Reliabilität und bei den Messwerten in der Erholungszeit, nach Belastungsende (Niemeijer et al., 2017). Der Tissue Oxygenation Index wurde hierbei als der reliabelste Messparameter des NIRS Systems befunden (Scott, Slattery, Sculley, Lockie, & Dascombe, 2014).

Das desoxygenierte Hämoglobin, HHb, galt lange Zeit als wichtigster Messwert des NIRS Systems. Es wurde als guter Maßstab für die O₂-Ausschöpfung eines Muskelgewebes gesehen, nun ist aber klar geworden, dass seine Eignung hierfür nur bedingt gegeben ist. Dies liegt vor allem daran, dass HHb nur das Verhältnis von HHb und oxygeniertem Hämoglobin misst, es kann keinen absoluten Wert des desoxygenierten Hämoglobins messen. Es kann folglich sein, dass die Perfusion durch körperliche Belastung an einer untersuchten Gewebestelle deutlich verstärkt wird, aber gleichzeitig auch der Sauerstoffverbrauch proportional ansteigt. Diese Veränderung wäre durch den HHb nicht zu detektieren, da zwar das totale Blutvolumen und das totale Hämoglobin angestiegen sind, das Verhältnis von Oxy- und Deoxyhämoglobin aber gleich geblieben ist (Kime et al., 2013).

Es gibt einige Limitation der *NIRS Messung* in unserem Studienkontext, die hier zu erwähnen sind. Ein Problem der NIRS Messung am Brustkorb ist, dass repräsentativ für die Atemmuskulatur, die Gewebe-Oxygenierung der Intercostalmuskulatur gemessen wurde. Die Intercostalmuskulatur gehört sicherlich zu der Atemhilfsmuskulatur, jedoch ist das Diaphragma muskulär am meisten für die Inspiration verantwortlich. Die Entlastung des Diaphragmas durch NIV ist wohl auch proportional am größten, jedoch ist die Oxygenierung und Tätigkeit des Diaphragmas aufgrund seiner Lage tief im Thorax ohne invasive Messtechniken schwer zu erfassen. Die Messlokalisierung an der Intercostalmuskulatur stellt von diesem Aspekt her einen Kompromiss dar. Am Brustkorb war der individuelle Fettgewebemantel der Patienten unterschiedlich ausgeprägt, sodass hier die Eindringtiefen des Messsignals stark variierte. Dies konnte bei einer Eindringtiefe des NIRS Signals von etwa 3 cm zu relevanten Messunterschieden führen (Ferrari, Muthalib, & Quaresima, 2011). Das NIRS Signal wird auch durch Veränderungen im Blutfluss der Haut, auf der sie aufliegt, gestört. Dies ist von Relevanz, da es bei einer

Messung während körperlicher Belastung zu lokalen Hyperämien kommen kann (Tew, Ruddock, & Saxton, 2010). Außerdem können Veränderungen des Blutflusses und des Blutvolumens im untersuchten Muskelgewebe zu Veränderungen und Verfälschungen des NIRS Signals führen (Ferrari et al., 2011). Eine weitere Einschränkung war, dass der Intercostalmuskel zwischen zwei Rippen ein relativ kleiner Muskel ist, d.h. er ist nicht großflächig und kann leicht verfehlt werden. Verrutschte nun der auf der Intercostalmuskulatur angebrachte NIRS Sensor ein wenig durch Bewegung der Haut, oder veränderte den Eindringwinkel seines Signals durch Kippen, konnte der Lichtstrahl die Rippe treffen und es somit zu einer Interferenz des NIRS Signals kommen. Ferner kann NIRS aufgrund der ähnlichen Absorptionseigenschaften nicht zwischen Hämoglobin und Myoglobin unterscheiden, was ein Confounder bei Messungen im Muskelgewebe ist (Ferrari et al., 2004).

Ein Problem des Systems, das auch bei unserer Studie auftrat, ist eine hohe Variabilität und interindividuelle Schwankungen der NIRS Messwerte. Ähnliche Limitationen sahen auch Jones et al., die bei Rugbyspielern die Oxygenierung der Beinmuskulatur während körperlicher Belastung maßen. Es ergaben sich plausible Änderungen der Oxygenierung, jedoch mit einer starken interindividuellen Streuung, die die Reliabilität des Systems in Frage stellte (Jones, Hesford, & Cooper, 2013). Deshalb hat das System klare Limitationen in seiner Aussagekraft. Insbesondere der HHb, der als nicht so reliabel wie der TSI gilt, sollte nicht als absoluter Messwert betrachtet werden. Es ist jedoch dennoch als beste Messmethode in diesem Kontext bekannt. Das NIRS System hat insgesamt Limitationen hinsichtlich der Schlussfolgerungen, die man in diesem Studienkontext aus seinen Ergebnissen ziehen kann. Das System lässt Rückschlüsse auf das dynamische Verhalten lokaler Oxygenierung eines Gewebes zu, auch auf die Mengen von Oxy- und Desoxyhämoglobin. Die Oxygenierung des wichtigsten Atemmuskels, des Diaphragmas, war aber in unserem Studienkontext nicht zu erfassen. Die Messung an der Intercostalmuskulatur war eine adäquate Näherung an die Messung der Oxygenierung der Atemmuskulatur. Da invasive Messmethoden weder ethisch, noch medizinisch oder praktisch vertretbar waren, war NIRS von großem Nutzen um eine Näherung der peripheren Oxygenierung der Muskulatur abzuzeichnen.

3.5.6.1 Verwendetes Analysegerät

Bei den Versuchen an Studientag 2 wurde das System PortaLite der Firma Artinis, Niederlande, verwendet. Es ist in der Lage, den Tissue oxygenation Index (=Tissue (oxygen) saturation index, TSI), Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin (=HHb) transkutan zu messen. Die verwendete Analysesoftware war Oxysoft 3.0.97.1.

Im Oberen Abschnitt der Abbildung 4 ist der Batterieträger des PortaLite Systems sichtbar. Es sendet via Bluetooth die gemessenen Daten an einen Computer. Im unteren Abschnitt des Bildes ist der NIRS Sensor sichtbar. Die drei Leuchtdioden rechts senden jeweils einen bogenförmigen Lichtstrahl aus, der auf den einzelnen Empfängersensor links auftrifft. Die Lokalisation des Messensors am M. vastus lateralis wurde gewählt, da er als einer der größten Muskeln der unteren Extremität ihre Tätigkeit widerspiegelt



und auf dem Fahrradergometer stark beansprucht wird. Er ist ein gut auffindbarer Muskel und bot eine große Oberfläche für den NIRS Messsensor. Es bestanden hier wenig Möglichkeiten, das Signal durch Erfassen von Knochen oder ähnlichem zu verfälschen. Die Oxygenierung der Interkostalmuskulatur sollte stellvertretend für die Atemmuskulatur untersucht werden.

Abbildung 4, PortaLite mit Batterieträger und Sensor

3.5.7 BORG-Skala

Die Borg Skala ist nach ihrem Erfinder, dem schwedischen Physiologen Gunnar Borg benannt und beschreibt auf einer Skala von 0-10 subjektiv empfundene körperliche Belastung (Borg, 1982). In unserem Studienkontext haben wir diese auf die Messparameter Dyspnoe und Fatigue der Beine angewandt. Das bedeutet auf der Skala

entsprach „0“ dem Empfinden keiner Dyspnoe und „10“ dem Empfinden stärkster vorstellbarer Dyspnoe, ebenso für die Fatigue. Die Dyspnoe und Fatigue der Teilnehmer anhand der BORG-Skala wurden jeweils zu Belastungsbeginn und nach Belastungsende der beiden Fahrradergometertests des zweiten Studientages erhoben und sind klinisch schnell und einfach zu erheben (Kendrick, Baxi, & Smith, 2000).

3.5.8 Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung der systolischen und diastolischen Blutdrücke erfolgte manuell und nicht invasiv mittels Oberarmbinde nach Riva-Rocci durch Auskultation der Korotkow-Geräusche mit einem herkömmlichen Stethoskop.

3.5.9 Lungenfunktionsanalyse

Vor Beginn der Studienmessungen wurde standardmäßig wie bei allen Patienten der pneumologischen Klinik eine Lungenfunktionsanalyse durchgeführt. Es wurde eine Ganzkörperplethysmographie mit Messung der dynamischen und statischen Lungenvolumina durchgeführt. Außerdem wurden noch Atemwegswiderstand und Diffusionskapazität bestimmt. Diese erfolgte nach allgemein akzeptierten pneumologischen Standards. Nach diesen Tests wurde zum einen erwogen, ob sich einzelne Patienten für einen Studieneinschluss eignen, zum anderen wurden später in die Studie eingeschlossene Patienten auch weiter charakterisiert. Das verwendete Analysegerät war Jaeger Masterscreen Body (CareFusion, Yorba Linda, USA).

3.5.10 Blutgasanalyse

Bei allen Patienten der pneumologischen Klinik erfolgte auch standardmäßig nach Aufnahme eine kapilläre Blutgasanalyse (=BGA). Sie gilt als Goldstandard zur Bestimmung der Blutgase bei Patienten (GOLD, 2018). Diese Messung war wichtig um einen möglichen Studieneinschluss eines Patienten zu erwägen. Zudem diente dieser Wert auch zur weiteren Charakterisierung späterer Studienteilnehmer. Diese BGA erfolgte aus dem hyperämisierten Ohrläppchen, nachdem dieses zuvor mithilfe einer die Durchblutung steigernden Creme behandelt worden ist (Finalgon 4mg/g). Nach etwa 10 Minuten Einwirkungszeit wurde von einer medizinischen Fachangestellten mithilfe einer Lanzette das vorbehandelte Ohrläppchen punktiert und ein Blutropfen herausgepresst.

Dieser wurde durch ein Hohlröhrchen aufgenommen, in ein herkömmliches BGA Messgerät (Siemens RapidPoint 500, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) gegeben und analysiert.

3.5.11 Bioimpedanzanalyse

Bei den Studienteilnehmern wurde zur weiteren Charakterisierung der Studienpopulation vor Beginn der Studienmessungen eine Bioimpedanzanalyse durchgeführt. Sie wurden mit einem handelsüblichen Gerät der Firma Nutriguard-MS (Data Input GmbH, Pöcking, Deutschland) durchgeführt und mit dem Softwareprogramm NutriPlus 5.5 analysiert. Hier wurden vor allem die Werte „body cell mass“ (=BCM), das heißt die stoffwechselaktive Masse oder Muskelmasse, fettfreie Masse, Körperfett, Körperwasser, Phasenwinkel, ECM/BCM Index und der Grundumsatz bestimmt.

3.6 Statistische Auswertung

3.6.1 Hauptzielparameter

Der Hauptzielparameter ist die Ausdauerzeit auf dem Fahrradergometer (=cycle endurance time, CET) der Probanden, wobei der Wert in der Messung unter NIV Unterstützung (NIV) mit dem Wert ohne NIV Unterstützung (Kontrolle) verglichen wurde. Der Wert ist die Zeitdauer, die die Patienten am Studientag 2 in der Kontroll- und Interventionsmessung auf dem Fahrradergometer gegen den Widerstand treten konnten. Er wurde in Sekunden gemessen.

3.6.2 Nebenzielparameter

- Der transkutan gemessene tcpCO_2 mithilfe von Sentec
- Der gemessene SpO_2 mithilfe eines Pulsoxymeters
- Die Dyspnoe anhand der BORG-Skala zu vor Beginn des Fahrradtests und nach Belastungsende
- Die Ermüdung der Beine (Fatigue der Beine) auf einer BORG-Skala zu Beginn des Tests und nach Belastungsende
- Die Herzfrequenz gemessen durch das Pulsoxymeter, zu Beginn des Tests, am Ende und nach 5-minütiger Erholung
- Der arterielle Blutdruck nach Riva-Rocci gemessen zu Beginn des Tests, nach Ende und nach 5-minütiger Erholung

- Der transkutan gemessene Tissue Saturation Index (TSI) durch NIRS am M. vastus lateralis des Beines (kontinuierlich)
- Der transkutan gemessene Tissue Saturation Index durch NIRS an der Intercostalmuskulatur im Bereich des 7.-8. Intercostalraum (kontinuierlich)
- Das transkutan gemessene Desoxyhämoglobin (HHb) durch NIRS am M. vastus lateralis des Beines (kontinuierlich)
- Das transkutan gemessene Desoxyhämoglobin (HHb) durch NIRS an der Intercostalmuskulatur im Bereich des 7.-8. Intercostalraum (kontinuierlich)

3.6.3 Statistische Auswertungsmethoden

3.6.3.1 Poweranalyse

Ziel dieser Studie ist es, einen klinisch relevanten Unterschied von 105 Sek. (Casaburi, 2005) in dem CET mit NIV vs. ohne NIV nachzuweisen. Mit einer geschätzten Effektstärke von $d=0,875$ und einer Standardabweichung von 120 Sek wurde bei einer Power von 95% und einem Alpha von 5% eine Fallzahl von $n=20$ Patienten benötigt. Diese a priori-Poweranalyse wurde mithilfe des Programms GPower 3.1 (Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland) durchgeführt.

3.6.3.2 Verwendete Methoden und Tests

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programmes IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM, Armonk, USA). Nach Abschluss der Studie wurden die Daten auf Ausreißerwerte sowie Normalverteilung geprüft. Ein cross-over Modell wurde angewandt. Es erfolgte zunächst eine Aufteilung der Daten in zwei Sequenzgruppen 0 und 1. Sequenzgruppe 0 bedeutet zuerst die Kontrollmessung, dann NIV, 1 bedeutet zuerst NIV und dann die Kontrollmessung. Daraufhin wurden die beiden Sequenzgruppen mithilfe des Mann-U-Whitney für nicht-abhängige Stichproben auf Perioden und Überhangeffekte überprüft. Anschließend wurden die Daten auf signifikante Behandlungsunterschiede untersucht. Da die Daten überwiegend nicht normalverteilt waren, wurden zur Überprüfung auf Unterschiede zwischen den Behandlungseffekten Wilcoxon-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die Ergebnisse sind folglich in Medianen mit 1. und 3. Quartile angegeben (xx; yy). Sie sind auf zwei Dezimalstellen gerundet. Ergebnisse anderer Studien, die in Mittelwert und Standardabweichung angegeben sind, sind durch $xx \pm y$ kenntlich gemacht.

3.6.3.3 Tests auf Normalverteilung

Zunächst wurden die erhobenen Studiendaten auf Normalverteilung untersucht:

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
CET NIV	0,185	20	0,072	0,876	20	0,015
CET Kontrolle	0,222	20	0,011	0,794	20	0,001

Tabelle 4, Tests auf Normalverteilung; Legende: CET (=cycle endurance time, Ausdauerzeit) (p=Signifikanzniveau; df= Anzahl der Werte) Siehe Rest der Ergebnistabelle im Anhang (S.121).

Als erster Schritt der statistischen Ergebnisauswertung wurden die erhobenen Studiendaten auf Normalverteilung untersucht. Bei den beiden Hauptzielparameter Ausdauerzeit (=cycle endurance time, CET) im Modus „NIV“ und im Modus „Kontrolle“ liegt keine Normalverteilung vor. Da die Anzahl der statistisch ausgewerteten Teilnehmer bei n=20 lag und die Ergebnisse der Nebenzielparameter laut dem Shapiro-Wilk Test nur in Einzelfällen normalverteilt waren, wurden für die gesamte Studienauewertung nicht-parametrische Tests gewählt.

3.6.3.4 Überprüfung von Perioden und Überhangeffekten

Es wurde bei allen Hauptziel- und Nebenzielparametern der Mann-U-Whitney Test auf nicht-abhängige Stichproben zur Überprüfung auf Perioden- bzw. Überhangeffekte durchgeführt. Perioden- bzw. Carry-over Effekte liegen vor, wenn bei in einer Reihenfolge durchgeführten Testserie eine statistisch signifikante Beeinflussung des Ergebnisses eines Folgetests durch das Ergebnis des vorangegangenen Tests stattfindet. Ein signifikant nachweisbarer Periodeneffekt ließ sich bei den Messwerten SpO₂ Baseline, SpO₂ Isotime und SpO₂ Ende feststellen. Dies bedeutet, dass die hier erhobenen Werte nicht als valide betrachtet werden können. Für den Rest der erhobenen Studienmesswerte ließen sich keine Perioden- oder Überhangeffekte nachweisen. Eine Ergebnistabelle hierfür lässt sich im Anhang (S. 124) finden.

3.7 Screening von Studienteilnehmern und Dropouts

Es wurden insgesamt 89 Patienten, die schon mit einer nächtlichen NIV Beatmung therapiert wurden, für einen Studieneinschluss evaluiert. 65 Patienten wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Gründe hierfür waren $p\text{CO}_2 < 50$ mmHg, fehlende Einwilligung, manifeste Herzinsuffizienz, zu große Schwäche für einen Fahrradergometertest, orthopädische Komorbiditäten und andere Gründe. In der Studie kam es insgesamt zu 4 Dropouts von Studienteilnehmern, die den gesamten Studienablauf absolviert haben (Pat. ID 8, 11, 18, 19). Diese mussten ausgeschlossen werden, da bei ihnen nach Studieneinschluss zu geringe $p\text{CO}_2$ Werte festgestellt worden sind, was ein Studienausschlusskriterium darstellt. Somit wurde die Studie insgesamt bei 24 Patienten durchgeführt, statistisch ausgewertet wurde $n=20$ mit Erfüllung aller Studieneinschluss- und Ausschlusskriterien.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Die Teilnehmerzahl (n) lag bei 20, davon 8 Frauen und 12 Männer.

	Median	1. Quartile	3. Quartile
Alter (Jahre)	61,00	55,75	65,00
BMI (kg/m²)	23,65	17,58	28,16
6MWD (m)	240,00	209,25	265,75
6MWD pred. (% vom Soll)	36,34	29,90	41,46
FEV₁ (l)	0,54	0,47	0,63
FEV₁ pred. (% vom Soll)	18,20	15,80	22,55
Tiffenau Index (%)	47,00	43,10	54,64
TLC (l)	9,26	8,21	11,31
TLC pred. (% vom Soll)	157,00	128,43	173,95
RV (% vom Soll)	7,88	6,49	8,60
RV pred. (% vom Soll)	349,60	290,95	394,30
pO₂ (mmHg)	53,85	48,15	56,85
pCO₂ (mmHg)	51,55	47,58	53,25
pH	7,39	7,37	7,40

Tabelle 5, Anthropometrische Daten der Studienteilnehmer (angegeben in Median, 1. Und 3. Quartile); Legende: BMI (body mass index), 6MWD (erreichte Distanz im Sechsinutengehtest), 6MWD pred. (Anteil des Sollwertes), FEV₁ (Einsekundenkapazität), FEV₁ pred. (Anteil des Sollwertes), Tiffenau Index (FEV₁/FVC), TLC (Totale Lungenkapazität), TLC pred. (Anteil des Sollwertes), RV (Residualvolumen), RV pred. (Anteil des Sollwertes), pO₂ (arterieller Sauerstoffpartialdruck), pCO₂ (arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck), pH (arterieller pH-Wert);

4.2 Untersuchung signifikanter Behandlungsunterschiede

Messparameter	Kontrolle (ohne NIV)	NIV (mit NIV)	Delta	p-Wert
<i>Ausdauerzeit (s)</i>	387,5 (290;567,5)	593 (396,25;1095)	+205,5	<u>0,012</u>
<i>Dyspnoe Base. (Borg)</i>	1,5 (0;2,75)	0 (0;2)	-1,5	0,368
<i>Dyspnoe Ende (Borg)</i>	5 (4;6,75)	3 (1,25;4)	-2	<u><0,001</u>
<i>Fatigue Base. (Borg)</i>	1 (0;2)	0 (0;1,75)	-1	0,091
<i>Fatigue Ende (Borg)</i>	4,5 (4;6,75)	5 (4;6,5)	0,5	0,385
<i>RR sys. Base. (mmHg)</i>	110 (100;130)	110 (91,25;123,75)	0	0,021
<i>RR dia. Base. (mmHg)</i>	72,5 (60;80)	70 (62,5;80)	-2,5	0,589
<i>RR sys. Ende (mmHg)</i>	135 (115;160)	130 (105;145)	-5	<u>0,002</u>
<i>RR dia. Ende (mmHg)</i>	77,5 (70;80)	77,5 (70;80)	0	0,810
<i>RR sys. Recov. (mmHg)</i>	120 (100;130)	110 (93,75;120)	-10	<u>0,009</u>
<i>RR dia. Recov. (mmHg)</i>	70 (65;75)	70 (65;80)	0	0,148
<i>tcpCO₂ Base. (mmHg)</i>	50,45 (45,6;54,9)	44,15(41,25;47,38)	-6,3	<u><0,001</u>
<i>tcpCO₂ Iso. (mmHg)</i>	55,4 (51,3;60,6)	49,1 (44,93;52,43)	-6,3	<u><0,001</u>
<i>tcpCO₂ Ende (mmHg)</i>	55,4 (51,8;60,6)	50,0 (45,38;54,65)	-5,4	<u><0,001</u>
<i>tcpCO₂ Recov. (mmHg)</i>	50,55 (47,25;55,2)	45,40 (42,4;49,10)	-5,15	<u><0,001</u>
<i>SpO₂ Base. (%)</i>	97 (95;98)	98,5 (97,25;99,75)	1,5	0,001*
<i>SpO₂ Iso. (%)</i>	93 (92;97)	97,5 (96;99)	4,5	0,001*
<i>SpO₂ Ende (%)</i>	93 (92;97)	97,5 (95,25;99)	4,5	0,002*
<i>SpO₂ Recov. (%)</i>	97 (95,75;99)	98 (96;99)	1	<u>0,023</u>
<i>HR Base. (bpm)</i>	86 (78,25;90,75)	91,0 (83,25;99,75)	5	<u>0,008</u>
<i>HR Iso. (bpm)</i>	102 (93;111)	100 (90,5;113,75)	-2	0,614
<i>HR Ende (bpm)</i>	101,5 (93;113,75)	102 (91,25;119,75)	0,5	0,375
<i>HR Recov. (bpm)</i>	85,5 (79;95)	94 (83;99)	8,5	<u>0,018</u>
<i>TSI Thorax Base. (%)</i>	74,51 (70,13;86,87)	72,50 (66,85;80,38)	-2,01	<u>0,010</u>

<i>TSI Bein Base. (%)</i>	71,09 (67,82;74,54)	69,78 (67,74;72,90)	-1,31	0,349
<i>HHb Thorax Base.</i>	-0,34 (-0,90;0,63)	-0,08 (-0,45;0,62)	0,26	0,136
<i>HHb Bein Base.</i>	-0,15 (-1,14;1,77)	1,54 (-0,92;2,86)	1,69	0,084
<i>TSI Thorax Iso. (%)</i>	72,58 (66,01;95,11)	71,69 (62,04;87,57)	-0,89	0,379
<i>TSI Bein Iso. (%)</i>	71,33 (67;75,16)	70,25 (68;74,15)	-1,08	0,306
<i>HHb Thorax Iso.</i>	0,41 (-0,88;2,12)	0,7 (-0,29;2,04)	0,29	0,277
<i>HHb Bein Iso.</i>	-1,31 (-3,23;3,33)	1,2 (-2,06;2,5)	2,51	0,136
<i>TSI Thorax Ende (%)</i>	72,98 (66,23;86,30)	71,69 (64,22;85,75)	-1,29	0,196
<i>TSI Bein Ende (%)</i>	71,42 (67,82;74,37)	70,26 (66,79;72,93)	-1,16	0,145
<i>HHb Thorax Ende</i>	0,48 (-0,70;1,76)	1,04 (0,60;2,63)	0,56	<u>0,033</u>
<i>HHb Bein Ende</i>	-0,47 (-2,65;3,26)	1,22 (-1,37;3,37)	1,69	0,077
<i>TSI Thorax Recov. (%)</i>	75,65 (69,34;83,73)	74,30 (64,17;82,01)	-1,35	<u>0,039</u>
<i>TSI Bein Recov. (%)</i>	75,90 (72,21;78,81)	74,34 (70,97;77,16)	-1,56	0,070
<i>HHb Thorax Recov.</i>	0,35 (-0,77;2,28)	0,36 (-0,12;3,46)	0,01	<u>0,049</u>
<i>HHb Bein Recov.</i>	-1,27 (-2,98;0,71)	0,66 (-1,46;1,19)	1,93	0,077

Tabelle 6, Unterschiede der Behandlungseffekte; Ergebnisse auf zwei Dezimalstellen genau angegeben; **Legende:** * = Carry-over Effekt; Delta = Gruppenunterschied = NIV-Kontrolle; Einheit HHB: Δ $\mu\text{mol/L}$; Abkürzungen: Base .= Baseline (Start der Studienmessung); Ende = Belastungsende (Abbruchzeitpunkt der Studienmessung); Iso. = Isotime (Abbruchzeitpunkt in anderer Studienmessung); Recov.= Recovery (5 Minuten nach Belastungsende); HR = Heart rate; RR = Blutdruck nach Riva-Rocci; TSI = Tissue (oxygen) saturation index (periphere Gewebeoxygenierung); HHb = Desoxygeniertes Hämoglobin;

4.3 Korrelationsanalyse

Es wurden, bis auf später beschriebene Zusammenhänge zwischen der Magermasse und der peak work rate (=PWR) keine für die Studienergebnisse relevanten Korrelationen gefunden. Die Tabellen mit einer umfangreichen Korrelationsanalyse finden sich im Anhang (S.126).

4.4 Hauptzielparameter Ausdauerzeit

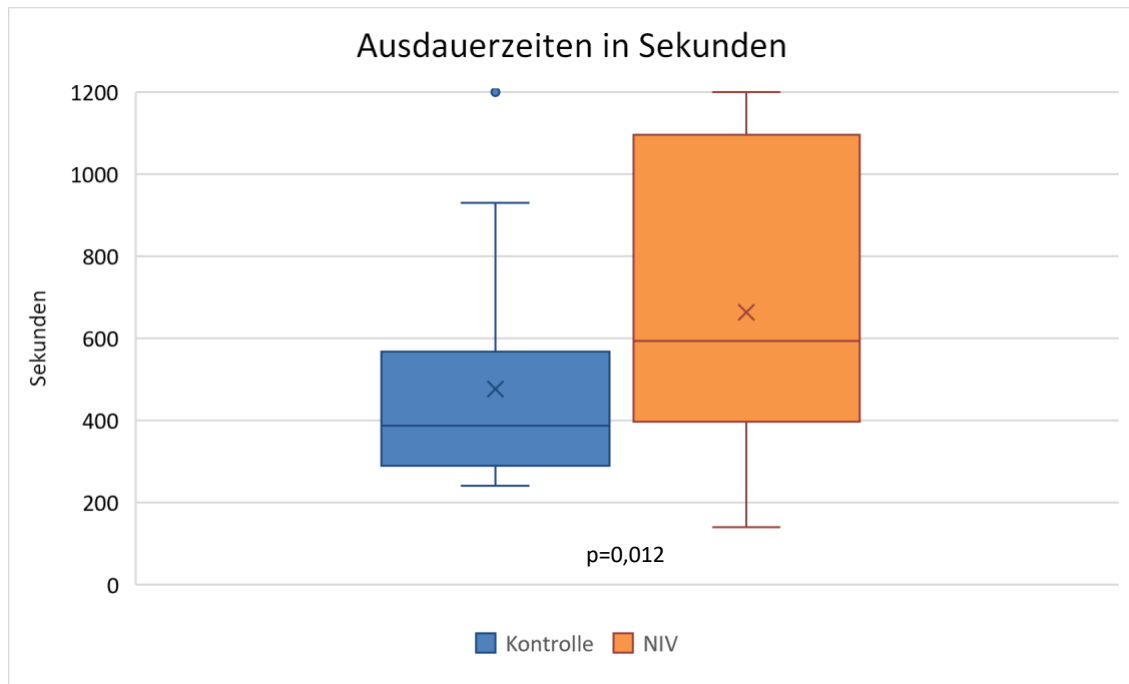


Abbildung 5, Box-Plots der Mediane der Ausdauerzeit mit 1. Und 3. Quartile in Modus Kontrolle und NIV (angegeben in Sekunden); Mediane jeweils mittig, 1. Quartile unten, 3. Quartile oben; Kontrolle 387,5 s (290; 567,5), NIV 593 s (396,25; 1095); Signifikanz in p-Wert angegeben;

In der statistischen Datenanalyse ergab sich zum Signifikanzniveau $p=0,012$ eine signifikante Verbesserung der maximalen Ausdauerzeit (=Cycle endurance time; CET) im Modus NIV, verglichen mit der Kontrollmessung. Der in der a-priori Poweranalyse bestimmte minimale klinische Unterschied zwischen den beiden Messmodi betrug 120 Sekunden. Das mediane Ergebnis des Messmodus NIV war 205,5 Sekunden länger als das Ergebnis im Modus Kontrolle, was somit auch deutlich über dem minimal klinischen Unterschied für COPD Patienten von 105 Sekunden liegt (Casaburi, 2005). Wie in Abbildung 5 sichtbar, ist die Verteilung der Ergebnisse der beiden Studienmodi unterschiedlich. Im Modus Kontrolle gibt es sichtbar an der 1. Quartile (290 Sek.) und 3. Quartile (567,5 Sek.) eine weit geringere Streuung der Ergebnisse als im Modus NIV. Der Median liegt hier nahezu in der Mitte von 1. und 3. Quartile. Im Modus NIV liegt der Median mit 593 Sekunden deutlich näher an der 1. Quartile (396,25 Sek.) als an der 3. Quartile (1095 Sek.). Dies zeigt, dass es bei der Ausdauerzeit im Modus NIV einige Ergebnisse von Studienteilnehmern gab, die deutlich höher als der Median waren.

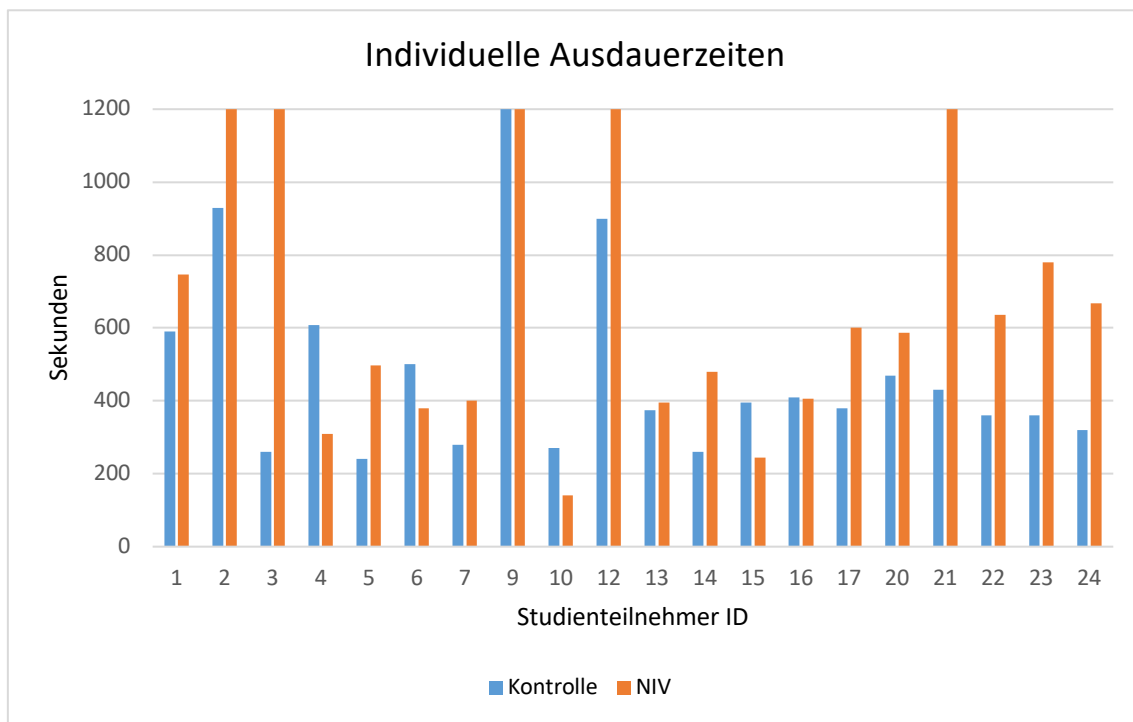


Abbildung 6, Individuelle Ausdauerzeiten der Studienteilnehmer, in Modus Kontrolle und NIV (angegeben in Sekunden);

Bei den individuellen Ausdauerzeiten zeigt sich, dass die Studienteilnehmer ID 4, 6, 10, 15, und 16 im Modus Kontrolle eine längere Ausdauerzeit aufwiesen als im Modus NIV. Ein Studienteilnehmer (ID 9) erreichte in beiden Studienmodi eine Ausdauerzeit von 20 Minuten, so dass der Test abgebrochen wurde. Bei allen anderen Studienteilnehmern war die im Modus NIV erreichte Ausdauerzeit stets länger (ID 1, 2, 3, 5, 7, 12, 13, 14, 17, 20, 21, 22, 23, 24). Bei ID 3 und 21 war die Ausdauerzeit im Modus NIV um ein Vielfaches höher als im Modus Kontrolle.

4.5 Nebenzielparameter

4.5.1 Dyspnoe und Fatigue der Beine

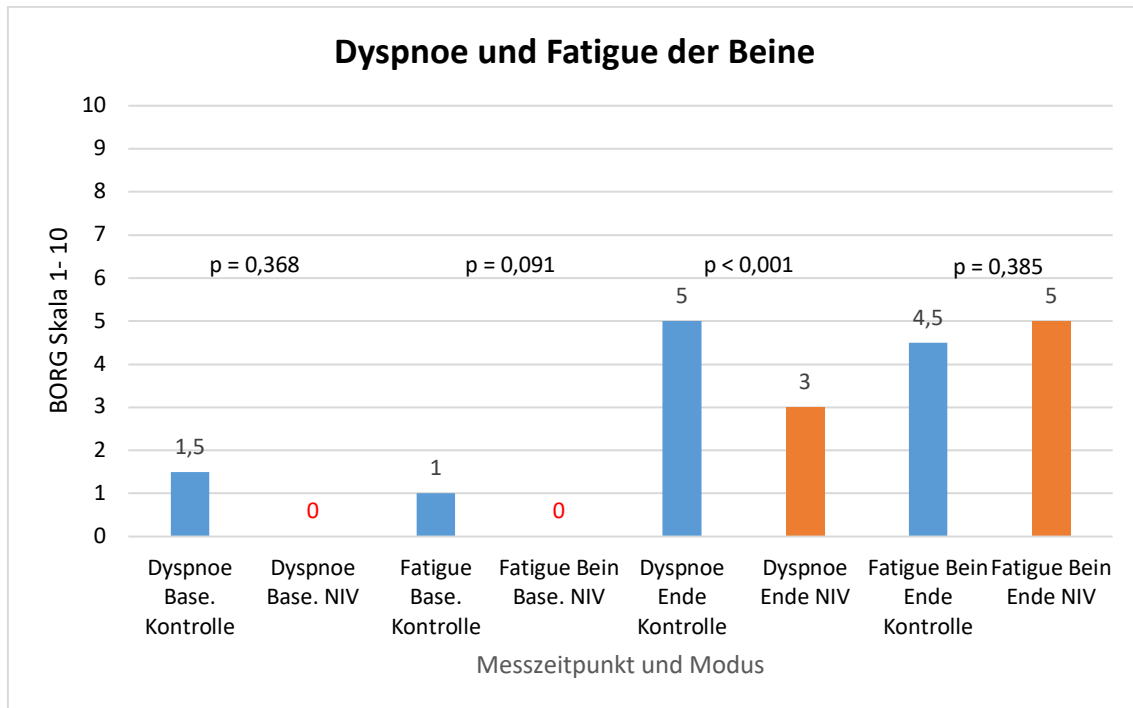


Abbildung 7, mediane Werte von Dyspnoe und Fatigue der Beine (angegeben in Werten von 0-10 auf der mod. Borg Skala); Legende: Base. =Baseline, Signifikanzen in p- Werten angegeben;

Der Wert für Dyspnoe auf der modifizierten Borg-Skala wurde im Modus NIV zum Zeitpunkt Ende **signifikant** reduziert ($p < 0,001$). Die restlichen Messwerte ergaben kein signifikantes Ergebnis. Mit einem Wert von 0 auf der Borg Skala bei NIV, verglichen mit 1,5 ohne NIV, und 3 bei NIV verglichen mit 5 ohne NIV zum Belastungsende war die Dyspnoe in der durch NIV unterstützten Studienmessung durchwegs geringer. Die Fatigue der Beine begann in beiden Studienmessungen vor Belastungsbeginn bei einem Wert von 0. Nach Belastungsende lag die Fatigue der Beine in der Kontrollmessung bei einem Wert von 4,5, in der NIV-Messung bei 5.

4.5.2 Blutdruck

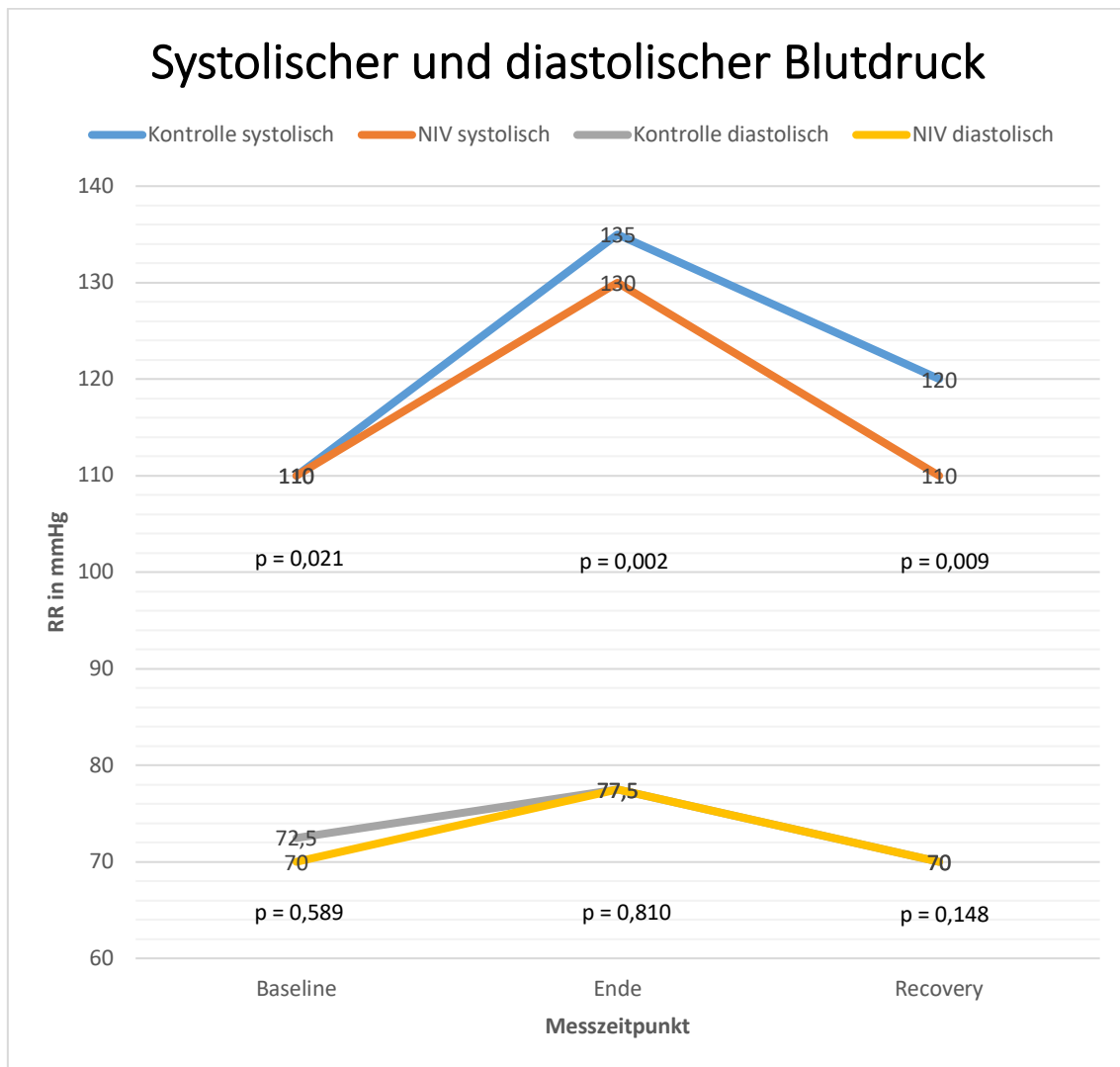


Abbildung 8, Mediane der Messwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks (angegeben in mmHg), Signifikanzen in p-Werten angegeben;

Ein **signifikantes Ergebnis** ergab sich für die Verringerung des systolischen Blutdruck im Modus NIV zum Zeitpunkt „Ende“ ($p=0,002$) und zum Zeitpunkt „Recovery“ ($p=0,009$). Der Median des systolischen Blutdrucks lag zu Beginn der Studienmessung im Modus NIV als auch im Modus Kontrolle bei 110 mmHg. Bei Belastungsende des Fahrradergometertests erreichte der systolische Blutdruck im Modus Kontrolle einen Wert von 135 mmHg, verglichen mit 130 mmHg im Modus NIV. Daraufhin fiel der systolische Blutdruck im Modus Kontroll auf 120 mmHg, verglichen zu 110 mmHg im Modus NIV.

Die Messwerte des diastolischen Blutdruck liegen in beiden Studienmodi zu allen Messzeitpunkten sehr eng beieinander. Der diastolische Blutdruck zu Beginn der

Studienmessung lag bei 72,5 mmHg im Modus Kontrolle, verglichen mit 70 mmHg im Modus NIV. Zu Ende des Fahrradergometertests lag der diastolische Blutdruck bei 77,5 mmHg in beiden Studienmodi. Zum Messzeitpunkt „Recovery“ nach 5 Minuten Erholungszeit lag der diastolische Blutdruck bei 70 mmHg in beiden Studienmodi.

4.5.3 tcpCO₂

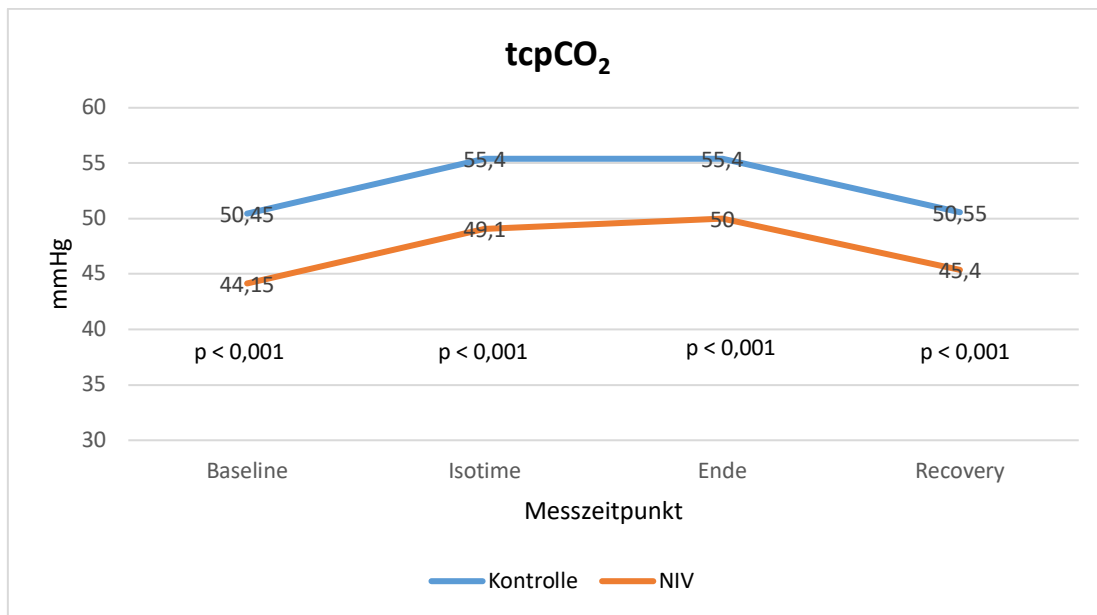


Abbildung 9, mediane Messwerte des tcpCO₂ (angegeben in mmHg), Signifikanzen in p-Werten angegeben;

Es ergaben sich **signifikante** Reduktionen des tcpCO₂ zu den Zeitpunkten Baseline (p<0,001), Isotime (p<0,001), Ende (p<0,001) und Recovery (p<0,001) im Modus NIV, verglichen zum Modus Kontrolle. Folglich war der tcpCO₂ durch den Einsatz von NIV zu allen Messzeitpunkten signifikant reduziert. Der tcpCO₂ lag im Modus Kontrolle schon zu Beginn der Studienmessung mit 50,45 mmHg, deutlich höher als im Modus NIV (44,15 mmHg im Modus NIV). Dieser Abstand zwischen den Messwerten im Modus Kontrolle und NIV blieb über alle Messzeitpunkte in etwa erhalten. Die beiden Graphen ähneln sich in ihrer Anstiegs- und Abfalldynamik stark, jedoch waren die tcpCO₂-Messwerte im Modus Kontrolle stets höher.

4.5.4 SpO₂

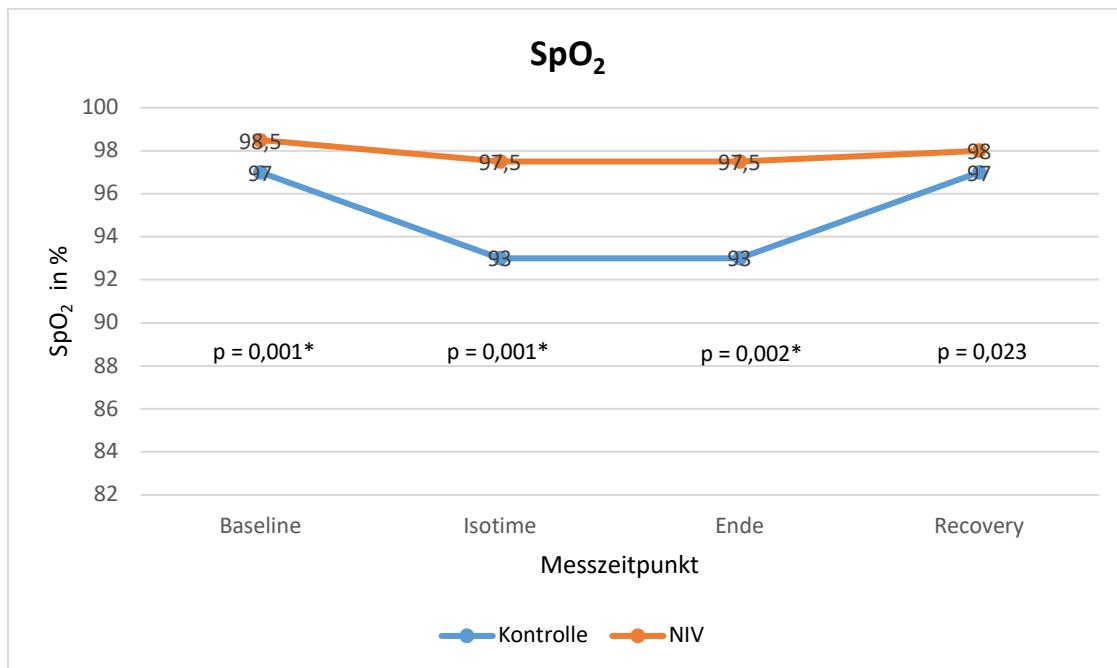


Abbildung 10, mediane SpO₂ Messwerte (angegeben in %); Signifikanzen in p-Werten angegeben, *= Carryover- bzw. Periodeneffekte liegen vor;

Der SpO₂ war im Modus NIV nach 5 minütiger Erholungszeit (p=0,023) **signifikant** erhöht. Bei den Ergebnissen für SpO₂ zu den Zeitpunkten Baseline, Isotime und Ende fanden sich Carryover- bzw. Periodeneffekte. Daher sind diese statistisch nicht zu verwenden. Zu Beginn der beiden Studienmessungen sind die Werte für den SpO₂ im Modus Kontrolle und NIV mit 98,5% (NIV) und 97% (Kontrolle) noch sehr nah beieinander. Im Laufe des Fahrradergometertests hat jedoch im Modus Kontrolle eine deutlich stärkere Entsättigung stattgefunden als im Modus NIV (93% zu den Zeitpunkten Isotime und Ende im Modus Kontrolle, verglichen mit 97,5% im zu den Zeitpunkten Isotime und Ende im Modus NIV). Nach Ende der Fahrradergometerbelastung erholte sich vor allem der SpO₂-Wert im Modus Kontrolle gut (von 93% auf den Startwert von 97%). Im Modus NIV ist der SpO₂ nur geringfügig auf 98% wieder angestiegen. Insgesamt blieben die SpO₂-Messwerte im Modus NIV durch die ganze Studienmessung nahezu konstant auf einem hohen Level. Im Modus Kontrolle konnte eine durch die Belastung induzierte sichtbare Entsättigung beobachtet werden.

4.5.5 Herzfrequenz

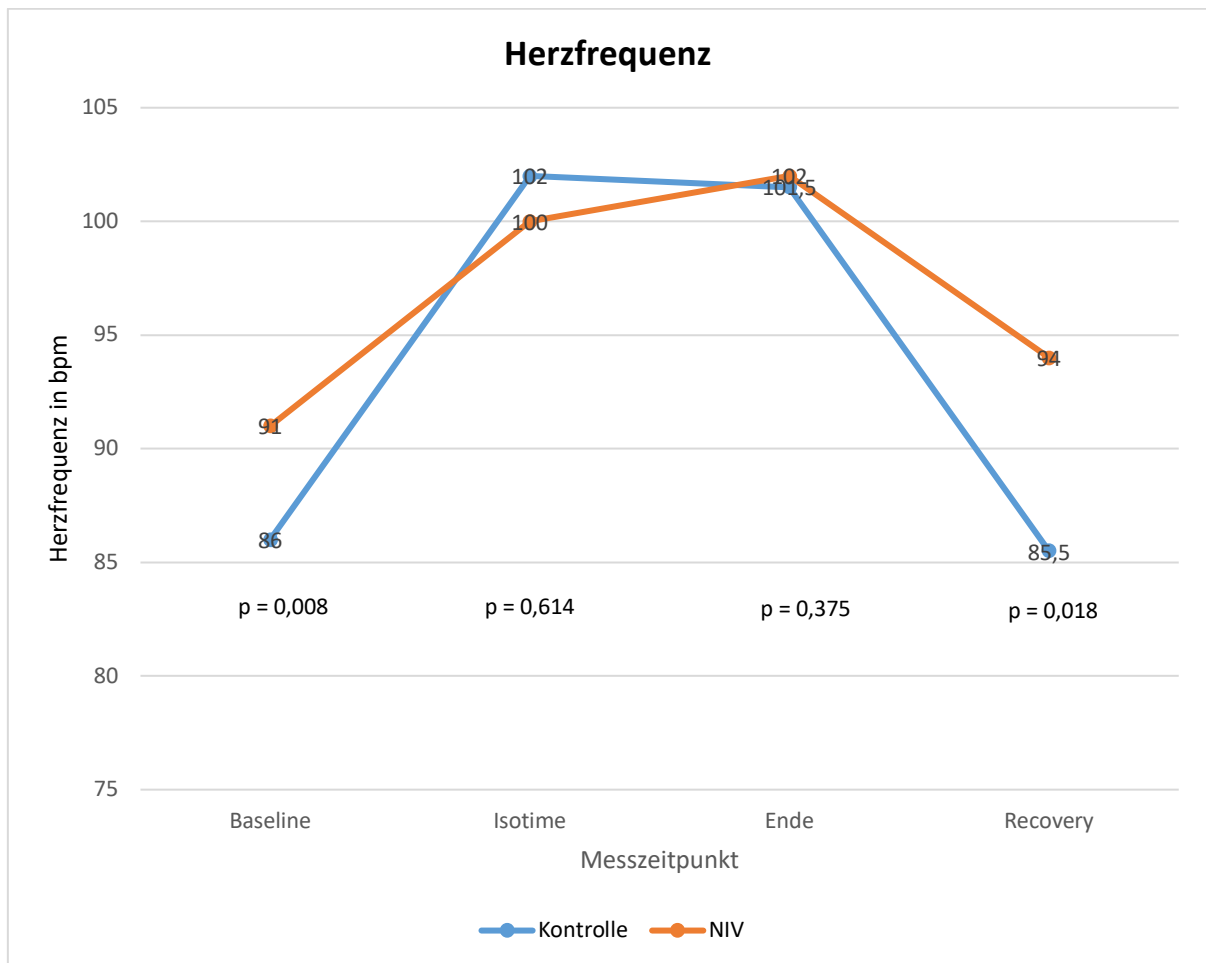


Abbildung 11, mediane Messwerte der Herzfrequenz (angegeben in bpm)

Die Herzfrequenz war zum Zeitpunkt zu Beginn der Studienmessung ($p=0,008$) und 5 Minuten nach Belastungsende ($p=0,018$) im Modus NIV **signifikant** erhöht. Zu Beginn der Studienmessung war die gemessene Herzfrequenz im Modus Kontrolle mit 86 Schlägen pro Minute deutlich geringer als im Modus NIV mit 91 Schlägen pro Minute. In beiden Studienmodi stieg die Herzfrequenz unter Belastung auf relativ ähnliche Werte an. Es wurden 102 bpm im Modus Kontrolle und 100 bpm im Modus NIV zum Zeitpunkt Isotime gemessen. Zum Ende der Studienmessung lagen die Werte der beiden Studienmodi auch dicht beieinander (101,5 bpm im Modus Kontrolle, 102 bpm im Modus NIV). In der Erholungszeit nach Ende des Fahrradergometertests fiel der Wert im Modus Kontrolle deutlich stärker auf 89,5 bpm ab, verglichen mit 94 bpm im Modus NIV.

4.5.6 Periphere Oxygenierung der Muskulatur

TSI

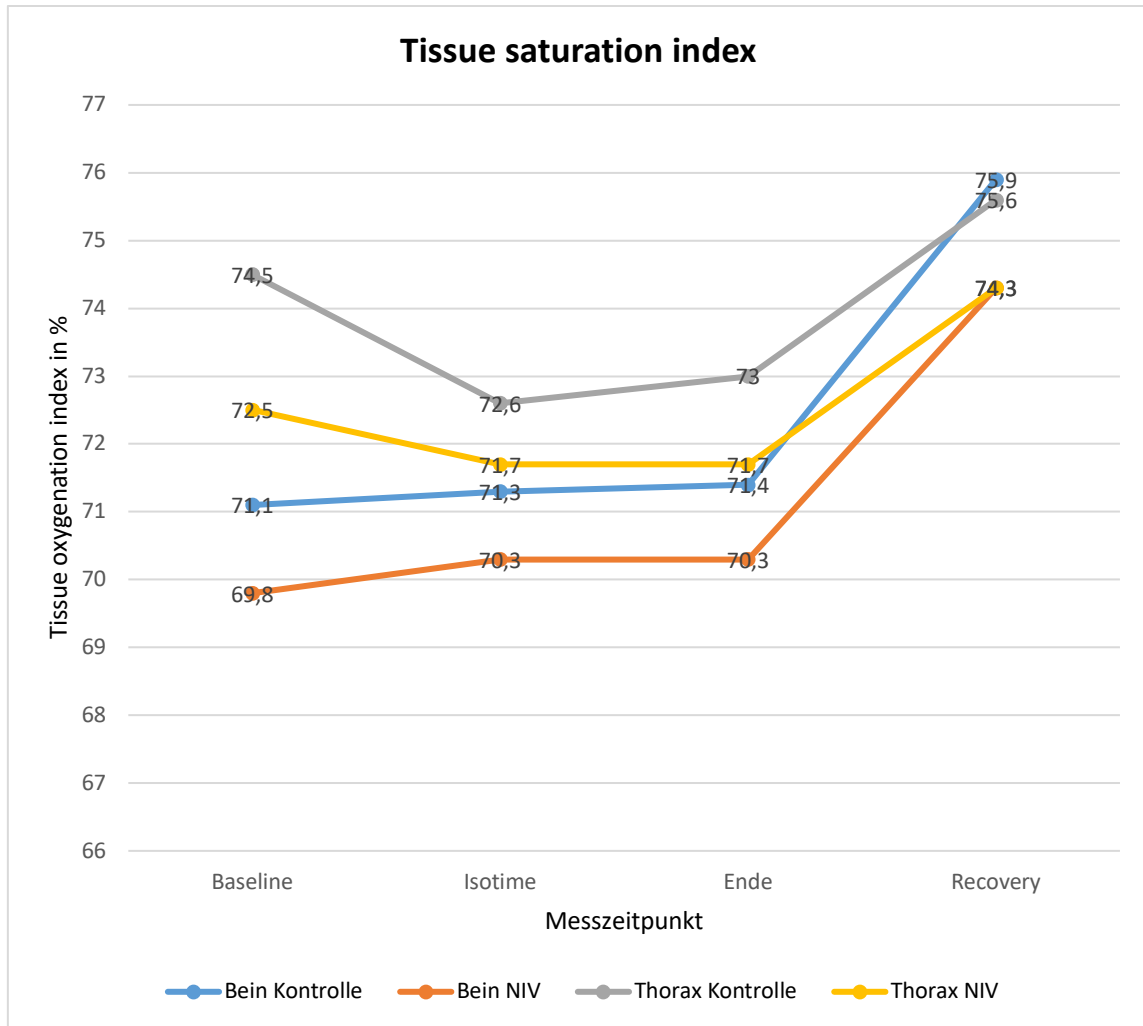


Abbildung 12, mediane Messwerte des TSI (=tissue (oxygen) saturation index) (angegeben in %), aus Übersichtlichkeitsgründen wurde in der Darstellung auf die Angabe von p-Werten verzichtet, siehe Ergebnistabelle S.60;

Für den TSI Thorax fand sich eine **signifikante** Reduktion zu den Zeitpunkten Baseline ($p=0,010$) und Recovery ($p=0,039$) im Modus NIV. Die Entwicklung der TSI-Messwerte wies über alle Messstellen und beide Studienmodi eine ähnliche Dynamik auf, nur sind die Ausgangswerte je nach Studienmodus und Messstelle unterschiedlich. Der TSI hatte im Modus NIV meistens ein um etwa 1-2 Prozentpunkte niedrigeres Niveau. Auch die Messlokalisation Bein hatte an allen Messzeitpunkten bis auf Recovery in beiden Studienmodi ein geringeres Niveau als die Messlokalisation an der Interkostalmuskulatur.

HHb

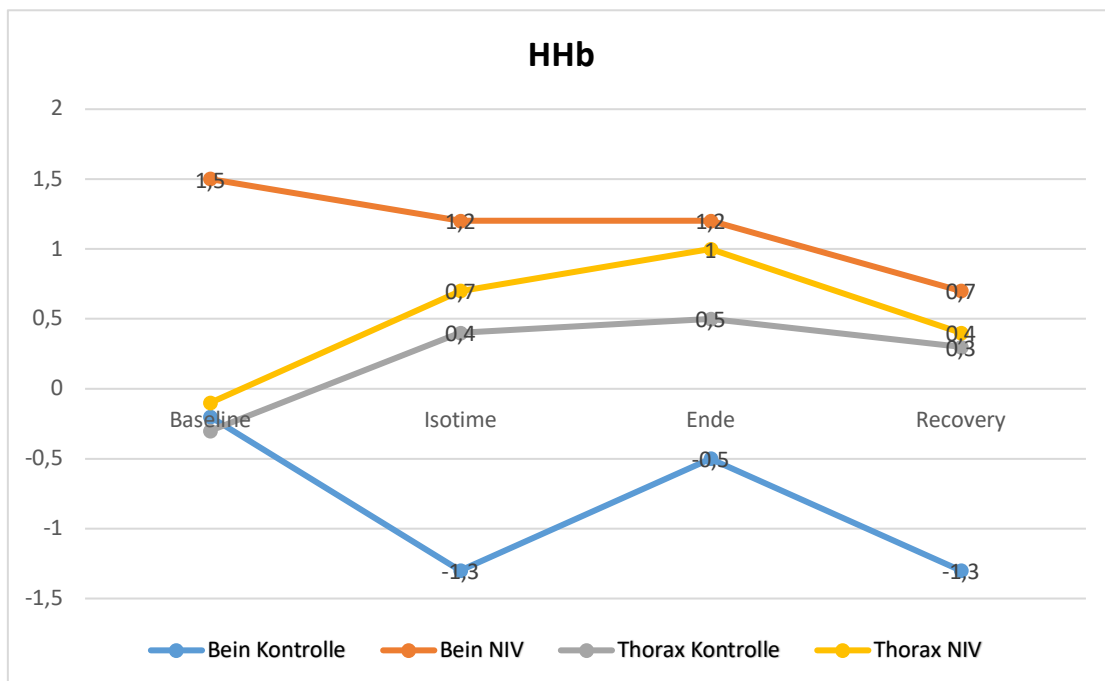


Abbildung 13, mediane Messwerte des HHb, angegeben in $\Delta \mu\text{mol/L}$, aus Übersichtlichkeitsgründen wurde in der Darstellung auf die Angabe von p-Werten verzichtet, siehe Ergebnistabelle S.60;

In der NIV Messung ergaben sich für den HHb sowohl am M. vastus lateralis als auch an der Interkostalmuskulatur höhere Messwerte als in der Kontrollmessung. Die Messwerte für den M. vastus lateralis unterschieden sich zwischen NIV und Kontrolle stark, im Modus NIV fing der HHb bei 1,5 hoch an, fand ein Plateau während der Belastung und fiel danach auf 0,7 ab. In der Kontrollmessung fing der HHb bei -0,2 an, fiel dann auf -1,3 ab, um anschließend auf -0,5 wieder zu steigen und nach der Erholungsphase bei -1,3 zu liegen. Die Interventions- und Kontrollmesswerte für den HHb am Thorax ähneln sich in ihrem Verlauf stark, wobei die Werte bei NIV durchwegs höher waren. Sie stiegen an nach Belastungsbeginn, um daraufhin deutlich mäßiger weiter anzusteigen und schließlich am Ende wieder mäßig abzusinken. Die Erhöhungen des HHb Thorax zu den Zeitpunkten End ($p=0,033$) und Recovery ($p=0,049$) im Modus NIV sind statistisch **signifikant**.

4.6 Unerwünschte Ereignisse

Es traten im Rahmen der Studie keine interventionsassoziierten unerwünschten Ereignisse auf.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik

Nach bestem Wissen und ausführlicher Literaturrecherche ist dies die erste Studie ihrer Art, die die kurzfristigen Effekte einer NIV Beatmung mit vergleichsweise hohen Beatmungsdrücken, ($\text{IPAP} \geq 25 \text{ cm H}_2\text{O}$) unter Belastung bei Patienten mit chronischer Hyperkapnie dieses Schweregrades untersucht hat. Es gibt einige vorangegangene Studien, die die Auswirkungen einer NIV-Beatmung von COPD Patienten unter Belastung erforscht haben, jedoch unterscheiden sich diese mehr oder weniger stark von unserer Studie. Bei der Mehrzahl der vorliegenden Studien war das **Patientenkollektiv** deutlich gesünder bzw. es lag kein chronisch hyperkapnisches Atemversagen bei dem gesamten Patientenkollektiv vor (Labeix et al., 2019; Koopman et al., 2019; Marrara et al., 2018; Borghi-Silva et al., 2010; Borghi-Silva et al., 2008; Toledo et al., 2007; van 't Hul et al., 2006; Reuveny, Ben-Dov, Gaides, & Reichert, 2005; van 't Hul et al., 2004; Costes et al., 2003; Bianchi et al., 2002; Hawkins et al., 2002; Johnson, Gavin, & Adams-Dramiga, 2002). Zudem lagen die gewählten Drücke durchweg deutlich niedriger, größtenteils in einem fraglich effektiven Bereich. Die Teilnehmer unserer Studie waren schwergradige COPD Patienten im GOLD Stadium IV, die an chronischer Hyperkapnie litten. Mit einem medianen FEV_1 von 18,20 % pred. (15,8; 22,55) und einem pCO_2 von 51,55 mmHg (47,58; 53,25) in Ruhe handelte es sich um eine schwere Krankheitsausprägung der COPD. Keine bisher publizierte Studie, die eine High-pressure-NIV bei Belastung geprüft hat, hat sich auf ein so stark limitiertes Patientenkollektiv konzentriert. Das ist von besonderem wissenschaftlichen Nutzen, da außerhalb des Akut-Kontextes der Exazerbation, bisher nur eine Empfehlung für eine NIV Beatmung für hyperkapnische COPD Patienten im GOLD Stadium IV bestand (Windisch et al., 2018). Dies sind exakt die Patienten unseres Studienkollektivs. Folglich sollte für genau diese Patienten der Nutzen von NIV als Trainingsunterstützung evaluiert werden.

In unserer Studie zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Ausdauerzeit auf dem Fahrradergometer durch den Einsatz einer High-pressure-NIV, außerdem eine Reduktion der Dyspnoe, des tcpCO_2 und eine Verbesserung des SpO_2 . Herzkreislaufparameter wurden auch durch NIV beeinflusst. Es kam zu einer signifikanten Abnahme des systolischen Blutdrucks und zu einem Anstieg der Herzfrequenz. Die Effekte einer NIV

auf die periphere Oxygenierung konnten in dieser Studie nicht hinreichend geklärt werden.

Insgesamt liegen nur drei weitere vergleichbare Studien vor, die untersucht haben, ob eine NIV-Beatmung unter Belastung bei COPD-Patienten mit chronisch hyperkapnischem Atemversagen Vorteile gegenüber einer körperlichen Belastung ohne NIV-Unterstützung hat. Kurzfristige Effekte wurden von Bianchi et al. (Bianchi et al., 1998) und Menadue et al. (Menadue et al., 2009), langfristige Effekte wurden von Vitacca et al. (Vitacca et al., 2018) untersucht. Diese drei Studien sind jedoch nur zu einem gewissen Grad vergleichbar mit unserer Studie, da die **Beatmungsdrücke** der NIV deutlich geringer waren als bei unserer Studie. So verwendeten Bianchi et al. etwa 11,6 cm H₂O (\pm 4,9) als IPAP und etwa 4 cm H₂O (\pm 1,3) als EPAP, Menadue et al. verwendeten einen IPAP von 15 cm H₂O (15;17) und einen EPAP von 5 cm H₂O (4;5), Vitacca et al. verwendeten einen IPAP von 17,4 cm H₂O (\pm 3,5) und einen EPAP von 6,5 cm H₂O (\pm 1,2). Verglichen mit dem bei unserer Studie verwendeten IPAP von 26,75 cm H₂O (25; 27,25) und EPAP von 5,5 cm H₂O (5; 6) sind die Beatmungsdrücke der vorangegangenen Studien allesamt deutlich geringer. Auch in den weiter oben genannten Studien mit Patientenkollektiven, die sich nicht auf Patienten mit chronisch hyperkapnischem Atemversagen beschränkt haben und Patienten mit deutlich milderer COPD-Ausprägung miteingeschlossen haben, wurden erheblich geringere Beatmungsdrücke verwendet als in unserer Studie (Koopman et al., 2019; Marrara et al., 2018; Borghi-Silva et al., 2010; Borghi-Silva et al., 2008; Toledo et al., 2007; van 't Hul et al., 2006; Reuveny et al., 2005; van 't Hul et al., 2004; Costes et al., 2003; Bianchi et al., 2002; Hawkins et al., 2002; Johnson et al., 2002). Es liegt lediglich eine Studie vor, die auch eine High-pressure-NIV bei Patienten mit chronischer Hyperkapnie untersucht hat. Hier zeigte die High-pressure-NIV eindeutig positive Effekte auf den tcpCO₂, ebenso wie einen positiven Trend bei belastungsinduzierter Dyspnoe (Dreher, Storre, Schmoor, & Windisch, 2010). Diese Studie ist jedoch mit unserer schwer vergleichbar, da Dreher et al. Langzeiteffekte einer nächtlichen NIV mit niedrigeren Beatmungsdrücken gegen eine NIV mit hohen Beatmungsdrücken testeten. Somit lassen sich die Ergebnisse nicht darauf übertragen, ob eine NIV Unterstützung bei Belastung ein Zugewinn ist, verglichen mit einem Training ohne NIV Unterstützung. Zu erwähnen ist hier noch die Studie von Márquez-Martín et al.. Hier wurden bei COPD Patienten mit chronischer Hyperkapnie langfristige Effekte eines mehrwöchigen körperlichen Trainings in Kombination mit einer nächtlichen NIV

auf die körperliche Leistungsfähigkeit und u.a. ihre Symptomlast untersucht. Es zeigten sich durch die Kombination aus nächtlicher NIV und körperlichem Training positive Effekte auf die Blutgase und Entzündungsparameter. Verglichen mit körperlichem Training allein, ließ sich aber kein positiver Effekt der Kombinationsbehandlung auf die körperliche Leistungsfähigkeit nachweisen. Jedoch ist auch diese Studie kaum mit unserer zu vergleichen, da hier die Effekte einer ausschließlich nächtlichen NIV auf ein mehrwöchiges Training untersucht worden sind, nicht die einer NIV als Unterstützung während eines körperlichen Trainings (Márquez-Martín et al., 2014).

Einige Evidenz weist momentan darauf hin, dass für einen optimalen Effekt einer NIV, schrittweise der höchste durch den Patienten tolerable IPAP anzustreben ist, um eine größtmögliche Reduktion des $p\text{CO}_2$ und Entlastung der Atemmuskulatur herbeizuführen (Schwarz, Magnet, & Windisch, 2017; Lukácsovits et al., 2012; Dreher et al., 2010). Auch in der deutschen S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der COPD wird eine NIV mit hohen Beatmungsdrücken gegenüber einer NIV mit niedrigen Beatmungsdrücken favorisiert (Vogelmeier et al., 2018). In einer Übersichtsarbeit über NIV im allgemeinen schlussfolgerten Kallet et al., dass die Reduktion der Atemarbeit durch NIV direkt proportional zur Höhe der inspiratorischen Druckunterstützung ist (Kallet et al., 2009). Nach Durchsicht der neuesten Forschungsergebnisse ist zu vermuten, dass die bei den Vorgängerstudien gewählten Beatmungsdrücke wahrscheinlich zu niedrig waren, um die Atemmuskulatur wirksam zu entlasten und somit der Effekt einer NIV-Beatmung bei Belastung nicht vollständig gezeigt werden konnte. Daher haben wir, um eine effiziente Entlastung der Atemmuskulatur der hyperkapnischen COPD Patienten zu erreichen und auch die pathophysiologischen Effekte im Rahmen einer Pilotstudie beobachten zu können, eine NIV mit hohen Beatmungsdrücken gewählt. Somit sehen wir die von uns gewählten hohen Beatmungsdrücke als Vorteil unserer Studie an.

Mit den bei unserer Studie verwendeten **hohen Beatmungsdrücken** gehen jedoch nicht ausschließlich Vorteile einher. Bei der NIV Beatmung mit hohen Beatmungsdrücken kann es auch zu speziellen unerwünschten Nebenwirkungen der Beatmung kommen. So ist das Leckagerisiko an dem Maske-Gesichtskontakt erhöht. Diese Leckage kann vom Patienten als sehr störend empfunden werden und es vermindert auch die Effizienz der Beatmung (Dreher et al., 2010). Daher muss die Gesichtsmaske besonders fest angebracht werden, was zu Druckstellen führen kann, insbesondere auf der Nase des Patienten. Außerdem wurde beschrieben, dass Patienten deutlich mehr Zeit benötigen, um sich an

die NIV mit hohen Beatmungsdrücken zu gewöhnen und sie auch zu tolerieren, verglichen mit einer NIV mit niedrigen Beatmungsdrücken (Dreher et al., 2010). Auch eine Patient-Ventilator Asynchronie, die vom Patienten als äußerst unangenehm empfunden wird („Luft wird in sie hineingepresst“) kann auch durch höhere Beatmungsdrücke begünstigt werden (Ozyilmaz, Ugurlu, & Nava, 2014). Zusammenfassend kann man sagen, dass manche Patienten sich nur schwer an hohe Beatmungsdrücke gewöhnen können, aber hohe Beatmungsdrücke auch größere positive Effekte versprechen als niedrige.

Als Messparameter für die körperliche Leistungsfähigkeit wählten wir in unserer Studie einen **Ausdauer-test auf dem Fahrradergometer**. Zur Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit führten andere Studien auch Fahrradergometertests durch (Vitacca et al., 2018; Borghi-Silva et al., 2008; van 't Hul et al., 2006; van 't Hul et al., 2004; Costes et al., 2003; Hawkins et al., 2002; Bianchi et al., 1998), außerdem Laufbandtests (Koopman et al., 2019; Toledo et al., 2007; Reuveny et al., 2005), Armtraining ohne Unterstützung (Menadue et al., 2009) sowie Geh-tests (Vitacca et al., 2018; Marrara et al., 2018; Borghi-Silva et al., 2010; Menadue et al., 2009; van 't Hul et al., 2006; Johnson et al., 2002). Eine Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit mithilfe eines Ausdauerfahrradergometertests, wie in unserer Studie, ist aus einigen Gründen besonders vorteilhaft. Zunächst ist in alltäglichen Situationen, wie Treppensteigen, Gehen kurzer Strecken usw. eher die Ausdauerfähigkeit der Patienten bei submaximaler Belastung gefragt (Pitta et al., 2005). Daher ist die Ausdauerfähigkeit ein weit wichtigerer Parameter für die Einschätzung der funktionellen körperlichen Leistungsfähigkeit eines COPD Patienten, als die maximale Leistungsfähigkeit (=PWR, peak work rate) eines Patienten. Zudem wäre ein **Ausdauertraining**, das vor allem die Beinmuskulatur beansprucht, ähnlich unserem Fahrradergometertest, auch besonders geeignet der muskulären Dysfunktion bei COPD Patienten entgegenzuwirken (Iepsen et al., 2016). Ferner ist der von uns gewählte Fahrradergometertest anderen Messmethoden der körperlichen Leistungsfähigkeit möglicherweise überlegen, da sich der Fahrradergometertest mit Einstellung der Wattleistung etc. nahezu perfekt reproduzieren lässt. Es besteht auch eine Empfehlung der American Thoracic Society, dass mögliche pathophysiologische Veränderungen während körperlicher Belastung von COPD Patienten am sensitivsten in einem Fahrradergometertest mit konstanter Belastung nachgewiesen werden können („ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing,“ 2003). Folglich sehen

wir die Wahl eines Ausdauerfahrradergometertests zur Überprüfung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmer als Vorteil unserer Studie an, zumal nur wenige Studien diesen Test zuvor angewandt haben.

Eine wichtige Besonderheit unserer Studie ist auch die Verwendung der **Isotime**. Isotime ist der Zeitpunkt, an dem die kürzere der beiden Studienmessungen vom Patienten abgebrochen wurde. Zu diesem Zeitpunkt war die von jedem Teilnehmer im Fahrradergometertest physisch geleistete Arbeit in etwa gleich. Dies stellte eine verlässliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse eines Teilnehmers in den beiden Studienmessungen sicher.

Die **BORG Skala** ist ein anerkannter Maßstab für das subjektive Belastungsempfinden eines Patienten. Es handelt sich zwar um eine subjektive Größe und die Einschätzung der Schwere der **Dyspnoe und der Fatigue** der Beine unterscheidet sich interindividuell. Die Messparameter sind jedoch dennoch sinnvoll in unserem Studienkontext. Die Beeinflussung der Symptome Dyspnoe und Fatigue der Beine durch die NIV Beatmung lässt indirekte Rückschlüsse auf pathophysiologische Zusammenhänge zu. Zudem sind die beiden Parameter von besonderem Wert, da nicht nur der objektive, pathophysiologisch messbare Einfluss der NIV bei Belastung evaluiert werden sollte, sondern auch, wie es sich individuell für den Patienten anfühlt. Körperliches Training war zuvor für die meisten Patienten mit quälender Dyspnoe und Unbehagen assoziiert, was sicherlich auch den Teufelskreis aus körperlicher Inaktivität und sinkender körperlicher Belastbarkeit aufrechterhalten haben dürfte. Könnte man nun den Patienten ermöglichen, mit kleinerer Symptomlast „angenehmer“ zu trainieren, würden sie eventuell auch häufiger trainieren. Dies könnte einen Ausweg aus dem Teufelskreis der körperlichen Inaktivität bedeuten.

Eine Besonderheit der von uns durchgeführten Studie war auch die Analyse der peripheren Gewebe-Oxygenierung der Muskulatur mithilfe von **NIRS Sensoren**. Es gibt bisher nur eine Studie, in der bei COPD Patienten der Effekt einer NIV-Beatmung unter Belastung auf die periphere Oxygenierung mithilfe von NIRS Sensoren untersucht wurde (Borghi-Silva et al., 2008). Die Studie von Borghi-Silva et al. ist aber methodisch anders aufgebaut. So wurden auch hier deutlich geringere Beatmungsdrücke gewählt, das Patientenkollektiv war weniger limitiert und litt auch nicht an chronischer Hyperkapnie. Somit sind die Messwerte dieser Studie kaum mit unseren zu vergleichen. Dies gibt unserer Studie ein weiteres Alleinstellungsmerkmal, da eine solche Messung in diesem

Studiendesign bisher noch nicht stattgefunden hat. Sie kann von großem Nutzen sein, da sie etwaige pathophysiologische Zusammenhänge erklären könnte.

Ein weiterer Vorteil unserer Studie ist auch im **Crossover Studiendesign** zu sehen. Da es sich um ein stark limitiertes Patientenkollektiv handelt, konnte so in einem angemessenen Zeitraum eine höhere Teilnehmerzahl mit größerer statistischer Aussagekraft der Ergebnisse erreicht werden. Außerdem war es von Nutzen bei jedem Teilnehmer den direkten Vergleich der Ergebnisse der NIV- und Kontrollmessung zu sehen, da physiologische Effekte beobachtet werden sollten, die interindividuell unterschiedlich ausfallen können.

Das für unsere Studie gewählte Studiendesign war ein **Training mit NIV + O₂ vs. O₂ alleine**. Es war wichtig das Studiendesign so zu wählen, da die Patienten auf ihren Langzeitsauerstoff angewiesen waren, und dieser speziell unter Belastung unverzichtbar war. Das Studiendesign NIV vs. O₂ wie bei Borghi- Silva (Borghi-Silva et al., 2010) beeinträchtigt die Verwertbarkeit der Ergebnisse, da bereits für eine Sauerstoffgabe unter Belastung ein leistungssteigernder Effekt nachgewiesen worden ist (Emtner, Porszasz, Burns, Somfay, & Casaburi, 2003). Um einen tatsächlichen Unterschied zwischen NIV und ohne NIV Unterstützung beobachten zu können, mussten hier gleiche Verhältnisse herrschen, d.h. beide Tests mit O₂ Unterstützung durchgeführt werden.

Wir entschieden uns in unserer Studie gegen ein mehrwöchiges Training und für eine Untersuchung eines **Soforteffekts einer NIV Beatmung**, da es uns zunächst ausschließlich darum ging sofortige physiologische Veränderungen des Körpers zu untersuchen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Hauptzielparameter Ausdauerzeit

In unserer Studie zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Ausdauerzeit auf dem Fahrradergometer durch den Einsatz einer High-pressure-NIV, außerdem eine Reduktion von Dyspnoe und tcpCO₂ sowie eine Verbesserung des SpO₂. Herzkreislaufparameter wurden auch durch NIV beeinflusst, eine signifikante Reduktion des systolischen Blutdrucks und ein Anstieg der Herzfrequenz waren zu beobachten. Die Effekte einer NIV auf die periphere Gewebe-Oxygenierung konnten in dieser Studie aufgrund zu

großer Inhomogenität und fehlender Signifikanz der Ergebnisse nicht hinreichend geklärt werden.

Bei der NIV-Messung betrug die mediane Ausdauerzeit der Patienten 593 Sekunden (396,25;1095), verglichen mit 387,50 Sekunden (290;567,50) bei der Kontrollmessung. Dies ergibt eine Verbesserung durch NIV von 205,5 Sekunden (53%) zwischen den beiden Studienmessungen, was deutlich über dem minimal klinisch relevanten Unterschied für COPD Patienten von 105 Sekunden liegt (Casaburi, 2005). Die in unserer Studie signifikante Verlängerung der Ausdauerzeit durch NIV plus O₂ und somit erreichte Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit deckt sich mit den Ergebnissen der meisten Vorgängerstudien, die auch Verbesserungen der körperlichen Leistungsfähigkeit durch NIV festgestellt haben (Koopman et al, 2019; Vitacca et al., 2018; Borghi-Silva et al., 2010; Borghi-Silva et al., 2008; Menadue et al., 2009; van 't Hul et al., 2006; Reuveny et al., 2005; van 't Hul et al., 2004; Costes et al., 2003; Hawkins et al., 2002; Johnson et al., 2002; Bianchi et al., 1998). Von besonderem Interesse sind hier die Ergebnisse der drei Studien, die sich auch auf Patienten mit chronisch hyperkapnischem Atemversagen konzentriert haben. Bei Vitacca et al. zeigte ein durch NIV unterstütztes dreiwöchiges Training einen langfristigen positiven Effekt auf die Ausdauerzeit auf dem Fahrradergometer. Auch die Ermüdbarkeit der Beine und die Atemmuskelfunktion waren durch die NIV Behandlung signifikant verbessert (Vitacca et al., 2018). Bianchi et al. zeigten eine Verlängerung der Ausdauerzeit und eine Reduktion der Dyspnoe durch den Einsatz einer PAV (=proportional assist ventilation), die der heutigen NIV ähnlich ist, bei der jedoch deutlich geringere Beatmungsdrücke eingesetzt wurden (Bianchi et al., 1998). Bei Menadue et al. ergab sich durch NIV-Unterstützung eine Verlängerung der Ausdauerzeit und eine Reduktion der Dyspnoe bei Armaktivität (Menadue et al., 2009).

Die Ergebnisse bei Vitacca et al. und Menadue et al. sind aber nicht ausschließlich positiv zu Gunsten der NIV. Vitacca et al. konnten zwar eine durch NIV signifikant verlängerte Ausdauerzeit der Patienten auf dem Fahrradergometer feststellen, jedoch fand sich kein Effekt beim Gehtest mit NIV Unterstützung. Bei der Verbesserung der Dyspnoe ergab sich auch kein Unterschied zwischen den Interventionsgruppen (Vitacca et al., 2018). Menadue et al. konnten zwar eine Verlängerung der Ausdauerzeit durch NIV während eines Armtrainings nachweisen, jedoch zeigte NIV bei einem durchgeführten Gehtest weder einen positiven Effekt auf die körperliche Leistungsfähigkeit, noch auf die Dyspnoe (Menadue et al., 2009). Neben diesen Ergebnissen gibt es noch weitere **Studien**,

die keinen Vorteil durch den Einsatz von NIV in Bezug auf die körperliche Leistungsfähigkeit nachweisen konnten (Marrara et al., 2018; Toledo et al., 2007; Bianchi et al., 2002). Es ist möglich, dass die gegensätzlichen Ergebnisse auch durch strukturelle Schwächen dieser Studien erklärbar sein könnten. Wie im Methodikteil schon erwähnt, verwendeten diese Studien möglicherweise nicht ausreichend hohe Beatmungsdrücke, um eine Entlastung der Atemmuskulatur der Patienten zu erreichen (Vitacca et al., 2018; Marrara et al., 2018; Menadue et al., 2009; Toledo et al., 2007; Bianchi et al., 2002). Zudem waren die in den Studien eingeschlossenen Patienten womöglich respiratorisch zu wenig limitiert (Marrara et al., 2018; Toledo et al., 2007; Bianchi et al., 2002). So hat sich in Zusammenschau der Studienlage ein Trend ergeben, der darauf hinweist, dass NIV während körperlicher Belastung von COPD Patienten bei weiter fortgeschrittenen Patienten eher einen positiven Effekt hat, als bei gesünderen (Menadue et al., 2014).

In dem von Menadue et al. angefertigten Cochrane Systemic Review schlussfolgerten die Autoren, dass der Einsatz von NIV die Trainingsintensität erhöhen konnte, und auch insgesamt einen positiven Effekt auf die körperliche Leistungsfähigkeit der Teilnehmer hatte (Menadue et al., 2014). Da die miteinbezogenen Studien jedoch kleine Fallzahlen hatten, strukturelle Schwächen aufwiesen und auch der Effekt der NIV auf die körperliche Leistungsfähigkeit nicht durchwegs konstant war, konnten sie keine generelle Empfehlung für eine NIV als Trainingsunterstützung bei COPD aussprechen. Einer der Hauptgründe für die mangelnde Konsistenz der Ergebnisse der NIV bei körperlicher Belastung scheint deren individuell variable Wirkung zu sein. So konnten wir in unserer Studie beobachten, dass von 20 Studienteilnehmern 15 von der NIV-Intervention profitierten, d.h. die Ausdauerzeit auf dem Fahrradergometer war im Modus „NIV“ länger als im Kontrollmodus. Bei 5 Teilnehmern war die Ausdauerzeit ohne die Intervention NIV im Modus „Kontrolle“ länger. Das heißt 75% der Teilnehmer waren NIV-Responder, und 25% NIV-Non-Responder (=Non-Responder; Teilnehmer ID 4,6,10,15,16). Bei den Non-Respondern war die Dyspnoe die ganze Studienmessung durchweg höher, verglichen mit den anderen Studienteilnehmern (Dyspnoe Non-Responder: Baseline 1 (0; 4), Ende 4 (4; 6); Dyspnoe Responder: Baseline 0 (0; 1,25), Ende 3 (1; 4)). Die durch NIV verstärkte Dyspnoe legt die Vermutung nahe, dass bei den Non-Respondern keine Entlastung der Atemmuskulatur stattfand und die respiratorische Situation durch NIV nicht verbessert wurde. Gleichzeitig war die angegebene Fatigue der

Beine geringer als bei den Respondern (Fatigue Non-Responder: Baseline 0 (0; 1), Ende 4 (4; 5); Fatigue Responder: Baseline 0 (0; 2), Ende 5 (4; 7)). Das könnte bedeuten, dass die Non-Responder weniger stark ihre Beinmuskulatur ausbelasten konnten. Interessanterweise tolerierten die Non-Responder auch schon bei der individuellen Einstellung der NIV nur geringere Beatmungsdrücke als die Responder (Non-Responder: IPAP 25 mmH₂O (24; 26), EPAP 5 (5; 6); Responder: IPAP 27 mmH₂O (25; 28,25), EPAP 5,5 (5; 6)). Ein möglicher Erklärungsansatz für die fehlende positive Wirkung einer NIV bei den Non- Respondern könnte somit sein, dass aufgrund geringerer Beatmungsdrücke keine wirksame Entlastung der Respiration stattfinden konnte und folglich die NIV nicht mehr ihre positiven Effekte entfalten konnte.

Bei den Non-Respondern waren mit NIV durchwegs Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck erhöht (siehe Daten in Tabelle 12 „NIV-Non Responder vs. NIV-Responder“ im Anhang, s. 129). Dies, zusammen mit der verstärkten Dyspnoe, könnte darauf hinweisen, dass NIV die Non-Responder respiratorisch und kardiovaskulär unter Stress gesetzt haben könnte. Interessanterweise waren die tcpCO₂ Werte bei den Non-Respondern zu allen Studienmesszeitpunkten geringer als bei den Respondern. Die SpO₂ Werte hingegen waren bei den Respondern durchweg höher als bei den Non-Respondern.

Bei einer NIV-Beatmung im Kontext eines akuten hyperkapnischen Versagens wurden eine Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks als Indikatoren für das Versagen einer NIV Beatmung identifiziert (Bhattacharyya, Prasad, Tampi, & Ramprasad, 2011). In unserer Studie konnten wir die Befunde hinsichtlich Herzfrequenz und Blutdruck bestätigen. So waren bei Patienten, bei denen NIV keinen Nutzen erbrachte, Herzfrequenz und Blutdruck unter NIV erhöht. Es ist bereits aus Vorgängerstudien bekannt, dass eine NIV Beatmung individuell unterschiedlich wirken kann und unterschiedlich gut toleriert wird. So kam es in verschiedenen Studien zu heterogenen individuellen Effekten einer NIV Beatmung, wobei zumeist ein Großteil von der Intervention profitierte, eine kleinere Gruppe nicht (Koopman et al., 2019; van 't Hul et al., 2006, 2004,). Hier ist auch die Studie von Labeix et al. zu nennen, die aufgrund der isolierten Testung der Ausdauer der Muskelkraft des M. Quadriceps, entgegen der Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit, nicht direkt vergleichbar ist mit unserer und anderen Studien und bisher noch nicht erwähnt worden ist (Labeix et al., 2019). Hier wurde ein isolierter Ausdauer-test der Muskelkraft des M. Quadriceps femoris im Anschluss an eine Fahrradergometereinheit fixer Länge durchgeführt, einmal mit NIV Unterstützung,

einmal ohne Unterstützung. Hierbei zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Ausdauer des M. Quadriceps femoris unter NIV Unterstützung, jedoch nur bei 60 % des Patientenkollektivs, bei dem Rest zeigte eine NIV keine positiven Effekte.

Um stark heterogenen individuellen Effekten der NIV vorzubeugen, haben van't Hul et al. eine Vorselektion der Patienten durchgeführt, d.h. sie haben nur Patienten in ihre Studie miteingeschlossen, die eine NIV bei Belastung auch toleriert haben (van 't Hul et al., 2006). In den Studien von Koopman et al., Bianchi et al. und Reuveny et al. kam es zum Teil zu hohen Drop-out Raten von Teilnehmern aufgrund von mangelnder Toleranz der NIV-Beatmung (Koopman et al., 2019; Reuveny et al., 2005; Bianchi et al., 2002).

Ob es unter den Patienten für NIV-Responder und NIV-Non-Responder Prädiktoren gibt, ist noch nicht geklärt. In der Akutsituation der Exazerbation sind u.a. eine mangelnde Toleranz der Beatmung, psychomotorische Erregung, und eine Patienten-Ventilator Asynchronie, d.h. ein versuchtes Atmen des Patienten gegen die Einstellung des Beatmungsgeräts, als mögliche Gründe für ein Versagen einer NIV beschrieben (Ozyilmaz et al., 2014). Eine entscheidende Rolle spielen hier möglicherweise auch psychische Faktoren. In unserer Studie empfanden manche Patienten die Gesichtsmaske des Beatmungsgeräts als unbehaglich, andere können sich an die rhythmischen Atemdrucksänderungen bei körperlicher Belastung nicht gewöhnen.

5.2.2 Nebenzielparameter

Der Einsatz von NIV konnte eine signifikante Reduktion der **Dyspnoe** zum Zeitpunkt des Belastungsendes bewirken. Die Reduktion der Dyspnoe durch NIV auf einen Wert von 3 auf der modifizierten Borg-Skala, verglichen mit einem Wert von 5 bei Kontrollmessung, ist auch klinisch relevant (Ries, 2005). Die NIV Beatmung hat somit in unserer Studie einen unterstützenden Effekt auf die Respiration ausgeübt.

Eine Reduktion der Dyspnoe bei körperlicher Belastung durch eine nächtliche High-pressure-NIV wurde schon beschrieben (Dreher et al., 2010). Bei Bianchi et al. wurde auch eine Reduktion der Dyspnoe beobachtet, ebenso bei Costes et al. (Costes et al., 2003; Bianchi et al., 1998). Menadue et al. konnten bei dem durch NIV unterstützten Armtraining auch eine Reduktion der Dyspnoe beobachten, jedoch war dieser Effekt nicht während eines mit NIV unterstützten Gehtests zu beobachten (Menadue et al., 2009). Vitacca et al fanden, verglichen zur Kontrollgruppe, keine stärkere Reduktion der

Dyspnoe durch NIV (Vitacca et al., 2018). In einer anderen Studie von Bianchi et al. wurde auch keine Reduktion der Dyspnoe durch NIV festgestellt, jedoch wurde in dieser Studie die Beatmung schlecht von den Patienten toleriert und die Studie wies, wie weiter oben erwähnt, wohl strukturelle Schwächen auf (Bianchi et al., 2002). In dem von Menadue et al. angefertigten Cochrane Systemic Review können die Autoren keinen eindeutigen positiven Effekt einer NIV Beatmung unter Belastung auf die Dyspnoe von COPD-Patienten erkennen (Menadue et al., 2014). Entgegen dieser Ergebnisse ist die Reduktion der Dyspnoe durch den Einsatz von NIV in unserer Studie deutlich und signifikant. Die Erklärungsansätze hierfür sind eine Reduktion der Atemarbeit durch eine Entlastung der Atemmuskulatur, eine möglicherweise verbesserte Ventilation, zudem ist ein erhöhtes Tidalvolumen durch die NIV denkbar. All diese Entwicklungen könnten zu einem verbesserten Gasaustausch führen, und somit einer erhöhten systemischen Oxygenierung (Kallet et al., 2009). Der Einsatz von NIV könnte auch dem intrinsischen PEEP (=iPEEP, intrinsic post-expiratory pressure) entgegenwirken, was womöglich zu einer Abnahme der leistungslimitierenden dynamischen Hyperinflation führen könnte. Diese Effekte sind mögliche Erklärungen für eine Reduktion der Belastungsdyspnoe unter NIV-Einsatz.

Für den Parameter **Fatigue der Beine** erhielten wir kein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Werte für die Fatigue der Beine beim Zeitpunkt des Testabbruches im Modus NIV, liegen bei einem Median von 5 auf der BORG Skala, verglichen mit einem Median von 4,5 im Modus Kontrolle. Gleichzeitig ist die Ausdauerzeit signifikant verlängert und die Dyspnoe reduziert. Daraus könnte man schließen, dass durch eine Ausschaltung, oder zumindest ein verspätetes Einsetzen der limitierenden Dyspnoe durch NIV, eine längere Ausdauerzeit erreicht werden konnte. Die Vermutung liegt nahe, dass mit Hilfe von NIV eine längere und stärkere Ausbelastung der Beinmuskulatur erfolgen konnte, wofür die erhöhten Werten für die Fatigue der Beine am Abbruchzeitpunkt des NIV-Tests möglicher Indikator sein könnten. Ein ähnliches Ergebnis erhielten Koopman et al., bei denen der Einsatz von NIV zwar keine Reduktion der Dyspnoe bewirkte, jedoch eine größere Fatigue der Beine bei längerer Ausdauerzeit unter NIV- Unterstützung (Koopman et al., 2019). Eine höhere Fatigue der Beine kann auch einen größeren Stimulus für die Muskulatur bedeuten, was in einem größeren Trainingseffekt und somit langfristig erhöhter körperlicher Leistungsfähigkeit resultieren kann (Burtin et al., 2012). Mit Hilfe dieses Trainingseffekts könnte ggf. der Teufelskreis der körperlichen Inaktivität der

hyperkapnischen COPD Patienten durchbrochen werden. Eine leistungsfähigere Beinmuskulatur könnte den Patienten zu mehr Aktivität und Teilhabe an alltäglichen Tätigkeiten verhelfen (Gehen, Treppensteigen). Dies könnte auch zu einer besseren Lebensqualität und Selbstständigkeit der Patienten führen.

Der systolische **Blutdruck** wurde durch die Intervention zu den Zeitpunkten Ende und Recovery signifikant gesenkt. Dieser reduzierte Blutdruck ist möglicherweise als Folge einer akuten Reduktion des Herzzeitvolumens durch die hohen Beatmungsdrücke während der NIV zu werten (Duiverman, Arellano-Maric, & Windisch, 2016; Lukácsovits et al., 2012; Kallet et al., 2009). Gleichzeitig war eine signifikante Erhöhung der **Herzfrequenz** zu den Zeitpunkten Baseline und Recovery während der NIV Beatmung zu beobachten. Der Einsatz von NIV kann zu einer passageren Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen und des Herzzeitvolumens führen (Ambrosino et al., 1993). Eine mögliche Erklärung dafür könnte somit sein, dass einer Reduktion des venösen Rückstroms zum Herzen und der passageren Reduktion des Herzzeitvolumens durch die hohen NIV-Beatmungsdrücke, durch eine Erhöhung der Herzfrequenz entgegengewirkt wurde. Ferner kann es hier aber auch eine Rolle spielen, dass die Kontrolle des autonomen Nervensystems über das Herz bei COPD Patienten ohnehin gestört ist, und der Einsatz von NIV in diese Kontrolle eingreift (van Gestel & Steier, 2010). NIV führt akut zu einer Reduktion des kardialen Vagotonus und Erhöhung der kardialen sympathischen Aktivität (Pantoni et al., 2009; Borghi-Silva, Reis et al., 2008). Die Erhöhung des Sympathotonus resultiert vor allem in einer Erhöhung der Herzfrequenz. Toledo et al. stellten Reduktionen von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck durch NIV fest (Toledo et al., 2007). Dieses unterschiedliche Ergebnis ist möglicherweise dadurch bedingt, dass Toledo et al. mit weit niedrigeren Beatmungsdrücken nicht die bei uns beobachteten physiologischen Effekte erreichten.

Es war bereits Gegenstand einiger Studien, wie das kardiovaskuläre System auf den Einsatz von NIV reagiert. Wie dieser Einfluss langfristig zu bewerten ist, protektiv oder schädlich, ist letztlich noch nicht geklärt (Duiverman et al., 2016). Obwohl sie eine gute Therapiemöglichkeit darstellt, sollte die NIV Beatmung mit hohen Beatmungsdrücken bei manchen Patienten nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei unserer Studie wurde angestrebt, durch ein NTpro-BNP Screening bei Studieneinschluss Patienten mit manifester Herzinsuffizienz von der Studie auszuschließen. So fanden Oliveira et al. heraus, dass COPD und eine vorliegende Herzinsuffizienz zusammen das

Herzzeitvolumen der Patienten stärker beeinträchtigt als die Herzinsuffizienz allein (Oliveira et al., 2016). Folglich sollte NIV bei Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz, schwerer Anämie oder schwerer Hypoxämie nur unter strenger Beobachtung erfolgen. Die Zusammenhänge sind hier jedoch noch nicht ausreichend geklärt, um klare Empfehlungen auszusprechen (Lukácsovits et al., 2013).

Der **transkutane Kohlenstoffdioxidpartialdruck (tcpCO₂)** wurde durch die Intervention NIV zu allen Messzeitpunkten (Baseline, Isotime, Ende, Recovery) hochsignifikant reduziert. Das Absinken des tcpCO₂ durch NIV ist ein sowohl bekannter wie auch erwünschter Effekt der Behandlung. Eine signifikante Reduktion des tcpCO₂ konnte auch von Dreher et al. beobachtet werden, der eine nächtliche NIV mit niedrigen Beatmungsdrücken mit einer Hochdruck-NIV verglich (Dreher et al., 2010). Reuveny et al. beobachteten auch eine signifikante Reduktion tcpCO₂ bei körperlicher Belastung durch den Einsatz von NIV (Reuveny et al., 2005).

Der **SpO₂** wurde durch den Einsatz von NIV zu dem Zeitpunkt Recovery signifikant erhöht. Auch zu den Zeitpunkten Baseline, Isotime und Ende war der SpO₂ im Modus NIV signifikant höher, jedoch lagen hier Carry-over bzw. Periodeneffekte vor. Perioden- bzw. Carry-over Effekte liegen vor, wenn bei in einer Reihenfolge durchgeführten Testserie eine statistisch signifikante Beeinflussung des Ergebnisses eines Folgetests durch das Ergebnis des vorangegangenen Tests stattfindet. Somit waren diese Daten nicht sicher zu verwerten. Costes et al. stellten fest, dass es durch den Einsatz von NIV signifikant weniger häufig zu Enttächtigungen der Patienten während körperlicher Belastung kam (Costes et al., 2003).

Die Verbesserung der Blutgase ist ebenso wie die Reduktion der Dyspnoe am ehesten auf die positiven Effekte der NIV auf das respiratorische System der COPD Patienten zurückzuführen. Laut Kallet et al. ist eine Verbesserung der Blutgase durch den Einsatz von NIV am ehesten auf eine erhöhte dynamische Lungencompliance als auch ein erhöhtes Tidalvolumen zurückzuführen (Kallet et al., 2009). Außerdem spielt wahrscheinlich eine Reduktion der dynamischen Hyperinflation durch NIV hier auch eine Rolle (Gagnon et al., 2014). Insgesamt könnten die Verbesserungen der Blutgase auf eine effizientere Ventilation und ein besseres Perfusions-Ventilation Verhältnis durch NIV zurückzuführen sein. Dies konnten wir jedoch aufgrund von methodischen Limitationen in unserer Studie nicht sicher nachweisen.

Die Auswirkungen der NIV auf die **periphere Oxygenierung der Muskulatur** sind nicht gänzlich klar. Die beiden einzigen statistisch signifikanten Ergebnisse des HHb sind Erhöhungen im Bereich des Thorax bei NIV, zu den Zeitpunkten Ende und Recovery. Ein Erklärungsansatz könnte eine höhere Sauerstoffausschöpfung der Intercostalmuskulatur durch NIV sein, wodurch anteilig mehr desoxygeniertes Hämoglobin angefallen ist. Warum bei NIV die Sauerstoffausschöpfung der Intercostalmuskulatur größer sein könnte, ist nicht geklärt. Im Modus NIV war an der Intercostalmuskulatur zu den Zeitpunkten Baseline und Recovery ebenfalls der TSI signifikant verringert, als auch der HHb erhöht (bei Recovery). Beides weist ebenfalls darauf hin, dass im Modus NIV die Ausschöpfung des Sauerstoffangebotes an der Intercostalmuskulatur stärker gewesen sein könnte, als in der Kontrollmessung. Alle anderen Messwerte sind statistisch nicht signifikant, zeigen aber allesamt einen Trend einer Reduktion des TSI im Modus NIV am Bein und an der Intercostalmuskulatur, sowie eine Erhöhung des HHb im Modus NIV an beiden Messstellen. Ob diese Daten nun eine erhöhte Sauerstoffausschöpfung unter NIV Einsatz andeuten, ist unklar. Borghi-Silva et al. beobachteten in einem relativ ähnlichen Studienaufbau eine Verbesserung der peripheren Oxygenierung der Muskulatur durch den Einsatz von NIV. So fanden sie eine Erhöhung des TSI im Muskelgewebe des Beines durch den Einsatz von NIV (Borghi-Silva et al., 2008). Es ist hier anzumerken, dass aufgrund des Einsatzes von O₂-Unterstützung bei jeder Studienmessung und jedem Teilnehmer die Ergebnisse der peripheren Gewebe-Sauerstoffsättigung an Objektivierbarkeit und Vergleichbarkeit einbüßen.

In der Einleitung dieser Arbeit wurde bereits die **Hypothese eines möglichen Shifts eines Teils des Herzzeitvolumens von der Atem- zur Beinmuskulatur** durch den Einsatz von NIV diskutiert. Anhand der Messwerte der peripheren Gewebe-Oxygenierung ist nicht zu beantworten, ob es in unserer Studie tatsächlich zu diesem Effekt kam. Ursächlich hierfür ist zum einen, dass die NIRS Messwerte kein klares Ergebnis zeigten und zu heterogen waren. Zum anderen, dass durch NIRS kein absoluter Wert über den totalen Blutfluss erhoben werden konnte, der eine Umverteilung des Herzzeitvolumens angezeigt hätte. Hierfür wären invasivere Messmethoden notwendig gewesen. Andere Werte, wie die längere Ausdauerzeit im Modus NIV und die stärkere Ausbelastung der Beine im Modus NIV, deuten indirekt an, dass es zu einem größeren Angebot an Perfusion für die Arbeitsmuskulatur der Beine durch den Einsatz von NIV gekommen

sein kann. In der zuvor erwähnten Studie von Labeix et al. kam es unter NIV Unterstützung zu einer größeren Ausdauer der Muskelkraft des M. Quadriceps femoris im Anschluss an eine Fahrradergometereinheit fixer Länge, verglichen mit dem gleichen Test ohne NIV Unterstützung (Labeix et al., 2019). Dieses Ergebnis könnte ebenfalls ein möglicher indirekter Hinweis für ein größeres Angebot an Perfusion für die Arbeitsmuskulatur der Beine durch den Einsatz von NIV sein. Bei welchem der in der Einleitung vorgestellten Hauptfaktoren für die mangelnde körperliche Leistungsfähigkeit von COPD Patienten (dynamische Hyperinflation, Skelettmuskeldysfunktion oder eine Konkurrenz von Atemhilfsmuskulatur und Arbeitsmuskulatur um ein begrenztes Herzzeitvolumen) es sich um den wichtigsten Faktor handelt, konnte in dieser Studie nicht geklärt werden. Sicher scheint jedoch eine multifaktorielle Genese und ein gegenseitiges Beeinflussen der Einzelfaktoren.

5.2.3 Die Magermasse als Einflussfaktor auf die körperliche Leistungsfähigkeit

In vorherigen Studien wurde darauf hingewiesen, dass bei Patienten im fortgeschrittenen COPD Stadium, die eine Langzeit NIV-Heimbeatmung benötigen, ein erhöhter BMI das Überleben verlängere (Altinoz et al., 2016). Zu erwähnen ist hier auch die Magermasse (=fettfreie Masse, FFM). Sie ergibt sich aus Körpergewicht abzüglich Speicherfett und steht in Korrelation mit der Muskelmasse eines Patienten. Im Rahmen der Ergebnisse dieser Studie kann man folgern, dass weder BMI, noch Magermasse einen Einfluss darauf hatten, wie stark der Einsatz von NIV die Ausdauerkapazität der Patienten veränderte, verglichen zur Kontrollmessung. Jedoch zeigte sich eine Korrelation zwischen der Magermasse der Patienten und der zu Studienbeginn im Ergometerstufentest festgestellten körperlichen Leistungsfähigkeit ($r=0,572$; $p=0,013$). Eine hohe Magermasse war also mit einer höheren erreichten Wattzahl auf dem Fahrradergometerstufentest assoziiert. Ferner führten die Patienten mit erhöhter Magermasse die Studienmessungen an Studientag 2 mit höheren Wattzahlen durch, als die Patienten mit geringerer Magermasse ($r=0,613$; $p=0,007$). Diese Beobachtungen werden von Sabino et al. gestützt, die bei übergewichtigen COPD Patienten (GOLD III und IV) mit höherer fettfreier Masse eine größere körperliche Leistungsfähigkeit und Muskelkraft feststellten, verglichen mit normal- oder untergewichtigen mit ähnlicher Ventilationseinschränkung (Sabino, Silva, & Brunetto, 2010). So konnten Teopompi et al. zeigen, dass eine verminderte fettfreie Körpermasse (=FFM) mit einer schlechteren

körperlichen Leistungsfähigkeit und einer insuffizienten kardiovaskulären Anpassung auf Belastung korrelierte (Teopompi et al., 2014).

Borel et al. fanden ebenfalls einen Zusammenhang, dass eine Langzeit-NIV Beatmung tendenziell eher Patienten mit einem höheren BMI hilft. Die Überlebensrate war bei den übergewichtigen deutlich höher. Dies könnte aber auch auf eine generell bessere Prognose von COPD Patienten mit erhöhter fettfreier Masse zurückzuführen sein, und nicht auf einen speziellen Effekt von NIV auf untergewichtige (Borel et al., 2014). Altinoz et al. stützen diese Befunde, sie beobachteten eine höhere Überlebensrate von übergewichtigen Patienten, die sich einer Heim-NIV Therapie unterzogen, gegenüber den nicht übergewichtigen (Altinoz et al., 2016). Der Zusammenhang, dass Übergewicht bei schwer erkrankten Patienten protektiv wirken kann, wurde zuvor als Übergewichts-Paradoxon bezeichnet. Hierbei wiesen übergewichtige Patienten nach invasiver Ventilation auf einer Überwachungsstation bessere Überlebensraten auf als die untergewichtigen Patienten (Sasabuchi et al., 2015).

In unserem Studienkontext könnte die höhere körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten mit höherer Magermasse durch mehrere Faktoren zu erklären sein. Eine höhere Muskelmasse, als Ursache einer erhöhten Magermasse kann zu mehr Kraftentwicklung führen. Die Patienten mit sehr niedriger Magermasse sind häufig von einer pulmonalen Kachexie betroffen, die sich auch in vollkommener körperlicher Entkräftung und Fatigue äußert. Zudem ist es denkbar, dass sich bei den Patienten mit pulmonaler Kachexie aufgrund der mangelnden körperlichen Reserven, auch schneller eine Energiemangelsituation einstellen könnte, in der der Körper seine Energiereserven aufgebraucht hat. Dies könnte alles zu einer stärkeren Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit beitragen.

5.2.4 Limitationen der Studie

Bei unserer Studie lagen jedoch auch spezielle Limitationen vor. Eine Limitation der **NIRS Messung** ist, dass es nur prozentuale, relative Messwerte erhebt. Folglich konnte der totale Blutfluss weder am M. vastus lateralis noch an der Intercostalmuskulatur erhoben werden. Somit konnten keine mengenmäßigen Änderungen der Perfusion zwischen den beiden Messstellen erkannt werden. Eine in der Studienhypothese vermutete Umverteilung des Blutflusses zwischen der Atemmuskulatur und der

Beinmuskulatur konnte nicht direkt dargestellt werden. Hierfür wären invasivere Messmethoden oder besser geeignete Messstellen notwendig gewesen.

Eine mögliche Schwäche unserer Studie liegt im **cross-over Studiendesign**. Durch dieses Studiendesign sind **Carry-over und Periodeneffekte** aus den vorangegangenen Studienmessungen möglich. Wir haben versucht, diesen so gut wie möglich entgegen zu wirken durch eine Randomisierung der Reihenfolge der Studienmessungen und Erholungszeit von einer Stunde zwischen den jeweiligen Studienmessungen. Diese Bemühungen waren auch größtenteils erfolgreich, da lediglich bei wenigen SpO₂-Messparametern ein nachweislicher Carry-over bzw. Periodeneffekt vorlag. Das cross-over Studiendesign ist nicht perfekt, jedoch schien es uns trotz aller möglichen Limitationen als das am besten passende für diese Studie.

Die von uns durchgeführte Studie konnte **nicht verblindet** werden, weder für Patienten noch für den Untersucher, da das Studienprotokoll unterschiedliche und technisch nicht zu kaschierende Ansätze enthielt.

Anzumerken ist auch, dass in dieser Studie als Maßstab für die körperliche Leistungsfähigkeit nicht die maximale Sauerstoffaufnahme (=VO₂ max.) bestimmt werden konnte. Diese wäre als objektives Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit in den verschiedenen Studienmodi von Nutzen gewesen ("ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing," 2003). Eine valide Bestimmung dieses Parameters war jedoch durch das Studiendesign schon nicht möglich. Alle Patienten erhielten aus klinischer Notwendigkeit während beider Studienmessungen Sauerstoff. Folglich war es unmöglich bei den Studienmessungen auf die Sauerstoffgabe zu verzichten. Dies stellt eine Limitation der Studie dar, da aus methodischen Gründen die valide Bestimmung der VO₂ max nicht möglich war.

5.3 Zusammenschau der Ergebnisse und zusammenfassende Diskussion

Der Einsatz von NIV verhalf den Patienten zu einer signifikant und klinisch relevant verbesserten Ausdauerzeit im Rahmen einer definierten körperlichen Belastungsuntersuchung, wobei sich hier zwei Gruppen von Patienten herauskristallisierten. Der Großteil profitierte von NIV als Intervention, ein kleiner Teil tolerierte die hohen Drücke der NIV nicht ausreichend gut und profitierte nicht von der Intervention. Durch die NIV Beatmung wurde die Dyspnoe der Patienten signifikant

verringert und es ließ eine größere Ausbelastung der Beinmuskulatur mit günstigeren Fatigue-Werten zu. Es kam durch NIV zu signifikanten Verbesserungen des tcpCO_2 und des SpO_2 . Diese Effekte des Einsatzes von NIV sind laut vorangegangenen Studien am ehesten auf eine Reduktion der Atemarbeit und der dynamischen Hyperinflation, außerdem auf eine Vergrößerung des Tidalvolumens und der elastischen Lungencompliance zurückzuführen (Gagnon et al., 2014; Kallet et al., 2009). Der systolische Blutdruck wurde durch NIV verringert, was wohl Resultat eines reduzierten Herzzeitvolumens ist. Gleichzeitig stieg die Herzfrequenz während NIV an. Dies könnte Folge einer sympathikotonen Aktivierung durch den Einsatz von NIV sein. Die gewonnenen Ergebnisse des NIRS Systems waren größtenteils nicht signifikant und kohärent. Es scheint sich jedoch ein Trend zu anzudeuten, dass mit NIV die Sauerstoffausschöpfung von Intercostalmuskulatur und Beinmuskulatur größer sein könnte. Eine in der Studienhypothese vermutete Umverteilung des Blutflusses zwischen der Atemmuskulatur und der Beinmuskulatur konnte nicht direkt dargestellt werden. Die Ergebnisse unserer Studie sind somit größtenteils im Einklang mit der bestehenden Studienlage bei deutlich weniger limitierten COPD-Patienten. Die körperliche Leistungsfähigkeit von COPD Patienten mit chronisch hyperkapnischem Atemversagen konnte durch den Einsatz von NIV gesteigert werden.

6 Fazit und Ausblick

Um die Effekte von NIV auf körperliches Training, insbesondere die pathophysiologischen Zusammenhänge, noch besser verstehen zu können, sind weitere Studien dieser Art mit höheren Teilnehmerzahlen notwendig. Aus der jetzigen Studienlage, unsere Studie miteingeschlossen, lässt sich aufgrund der geringen Teilnehmerzahlen in den Studien noch keine allgemeine Empfehlung für Patienten formulieren (Menadue et al., 2014).

So stellt die nicht-invasive Beatmung für hyperkapnische COPD Patienten nach den Ergebnissen unserer Studie und ausgiebiger Literaturrecherche eine sinnvolle Therapieoption dar. Wie unsere Studie, wie auch andere Studien ergeben haben, ist NIV ein Werkzeug, das wahrscheinlich nur bei einem hochselektiertem Patientenspektrum Anwendung finden sollte. Für einen erfolgreichen Einsatz von NIV bei körperlichem Training scheinen eine gute Compliance und die Tolerierung ausreichend hoher Beatmungsdrücke Voraussetzung zu sein. Es sollte nur von diesbezüglich erfahrenen Fachleuten in die Beatmung unter Belastung eingewiesen werden. Bei der kleinen Patientengruppe aber, die für diese Behandlung in Frage kommt, kann NIV den Patienten ermöglichen, mit weniger Atemnot und für längere Zeit ein körperliches Training aufrechtzuerhalten. Dies könnte eine bedeutende Hilfe darstellen.

Als Pilot-Studie angelegt sind aus unserer Studie klare Aussagen hervorgegangen, die in weiteren Studien untersucht werden müssen. Dabei sollten größere, multizentrische Studien untersuchen, mit welchen positiven Prädiktoren die geeigneten Patienten zu identifizieren sind und welche Beatmungsdrücke und –modi für eine NIV-Beatmung von COPD Patienten bei Belastung geeignet sind. Weiterhin sollten sich die Studien mit den langfristigen Auswirkungen der NIV auf die körperliche Leistungsfähigkeit, aber auch die Alltagsaktivität und die Lebensqualität der Patienten beschäftigen.

Weitere wichtige Aspekte sind die Fragen der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse, Praktikabilität und Kosten-Nutzen Effizienz einer derart aufwendigen, individuellen NIV als Unterstützung bei körperlicher Belastung. Es muss beachtet werden, dass es sich bei unserem Studienkollektiv um eine seltene, stark selektierte Patientengruppe handelte. Erkenntnisse, die hier gewonnen worden sind, sind nicht auf andere Patientengruppen mit COPD generalisierbar. Ferner sind die hohen Personal- und Materialkosten zu beachten, die zur Einstellung und Überwachung einer NIV bei Belastung notwendig sind. Eine

korrekt erarbeitete Indikation, z. B. im Vorfeld einer Lungentransplantation, sollte gegeben sein, damit sich dieses Verfahren in Einzelfällen als klinisch praktikabel und außerdem als Kosten-Nutzen effizient erweist.

7 Zusammenfassung

Patienten im GOLD Stadium IV mit chronisch hyperkapnischem Atemversagen weisen oft eine sehr geringe körperliche Leistungsfähigkeit auf. Ihre Fähigkeit, körperliches Training durchzuführen, ist zumeist stark begrenzt. Das Ziel dieser Studie war es, die Akuteffekte einer nicht-invasiven Beatmung als Unterstützung für körperliches Training von COPD Patienten mit chronisch hyperkapnischem Atemversagen zu untersuchen.

Nach einem anfänglichen Fahrradergometertest zur Evaluation der körperlichen Leistungsfähigkeit wurden zwei Studienmessungen durchgeführt. Dabei wurden zwei Fahrradergometertests bei einer Intensität von 60% der am Vortag bestimmten maximalen körperlichen Leistungsfähigkeit durchgeführt (peak work rate; PWR). In randomisierter Reihenfolge fanden Kontroll- und Interventionsmessung statt. Die Kontrollmessung bestand aus dem Fahrradergometertest nur mit Sauerstoffunterstützung, die Interventionsmessung aus dem gleichen Fahrradergometertest mit nicht-invasiver Beatmung (=NIV) und gleicher Sauerstoffunterstützung. Die Beatmungsdrücke lagen dabei mit dem IPAP bei 26,75 cm H₂O (25; 27,25) und dem EPAP bei 5,5 cm H₂O (5; 6) vergleichsweise hoch. Der Hauptzielparameter war die maximale Ausdauerzeit. Als Nebenzielparameter wurden im Verlauf Dyspnoe und Fatigue der Beine, systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, tcpCO₂, SpO₂ und die periphere Oxygenierung an Interostal- und Beinmuskulatur mithilfe eines NIRS (=Nahinfrarotspektroskopie) Messgeräts erhoben.

20 Patienten (Alter = 61,00 J. (55,75; 65,00) FEV₁ pred.=18,20% (15,80; 22,55); pO₂=53,85 mmHg (48,15; 56,85) pCO₂=51,55 mmHg (47,58; 53,25)) absolvierten das cross-over Modell der Studie. Es ergab sich eine signifikante Verlängerung (p = 0,012) der Ausdauerzeit durch den Einsatz von NIV. Sie wurde von 387,5 (290; 567,5) Sekunden in der Kontrollmessung auf 593 (396,25; 1095) Sekunden in der NIV Messung verlängert. Der Unterschied von 205,5 Sekunden bedeutet eine Verbesserung um 53% durch NIV und ist klinisch relevant. Die Dyspnoe war zum Belastungsende signifikant geringer in der NIV Messung (p < 0,001; 5 bei Kontrolle, 3 bei NIV). Es ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Fatigue der Beine. Der systolische Blutdruck war zu Belastungsende und nach fünfminütiger Erholungszeit durch NIV signifikant gesenkt (Ende: p = 0,002; 135 mmHg bei Kontrolle, 130 mmHg bei NIV; Recovery: p = 0,009; 120 mmHg bei Kontrolle, 110 mmHg bei NIV). Der tcpCO₂ wurde zu allen Messzeitpunkten durch NIV signifikant gesenkt (Baseline: p < 0,001; 50,45 mmHg bei

Kontrolle, 44,15 mmHg bei NIV; Isotime: $p < 0,001$; 55,4 mmHg bei Kontrolle, 49,1 mmHg bei NIV; Ende: $p < 0,001$; 55,4 mmHg bei Kontrolle, 50,0 mmHg bei NIV; Recovery: $p < 0,001$; 50,55 mmHg bei Kontrolle, 45,40 mmHg bei NIV). Der SpO_2 war mit NIV nach fünfminütiger Erholungszeit signifikant erhöht ($p = 0,023$; 97% bei Kontrolle, 98% bei NIV). Die Herzfrequenz war zu den Zeitpunkten Baseline und nach fünfminütiger Erholungszeit mit NIV signifikant erhöht (Baseline: $p = 0,008$; 86,00 bpm bei Kontrolle, 91,00 bpm bei NIV; Recovery: $p = 0,018$; 85,5 bpm bei Kontrolle, 94 bpm bei NIV). Die gewonnenen Ergebnisse des NIRS Systems waren größtenteils nicht signifikant und kohärent, es konnte diesbezüglich kein eindeutiger Effekt einer NIV festgestellt werden.

Eine NIV-Unterstützung konnte die Ausdauerzeit von COPD Patienten mit chronisch hyperkapnischem Atemversagen klinisch relevant verlängern. Gleichzeitig reduzierte sie die Dyspnoe und verbesserte den $tcpCO_2$ und SpO_2 .

8 English Summary

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic hypercapnic respiratory failure (CHRF) often have a very poor exercise capacity and are limited in their ability to perform conventional training. The aim of this study was to investigate the acute effects of non-invasive ventilation (NIV) as a supportive tool during exercise in COPD patients with CHRF.

The study started with an incremental cycling test wherein the peak work rate of the study participants was examined. On the following day, the study participants performed in two cycle endurance tests (CET) at 60% of their peak work rate. The study design was a randomized cross-over trial, where patients were randomly assigned in which order to perform a CET in two conditions, with a one-hour break in between the tests. The intervention test (NIV) was performed using high-pressure NIV with an inspiratory positive airway pressure (IPAP) of 26,75 cm H₂O (25; 27,25), and an expiratory positive airway pressure (EPAP) of 5,5 cm H₂O (5; 6) along with oxygen supplementation, the control test (Control) was performed using only oxygen supplementation. Primary end point was the maximum cycle endurance time achieved in both tests. Further parameters recorded included dyspnea, fatigue of the legs, systolic and diastolic blood pressure, continuous measurement of transcutaneous partial pressure of carbon dioxide (tcpCO₂), oxygen saturation (SpO₂) and heart rate (HR). Furthermore, we collected data about the peripheral oxygen saturation on the vastus lateralis and intercostal muscle using two near-infrared spectroscopy sensors (NIRS).

20 COPD patients with CHRF (age = 61,00 years (55,75; 65,00); FEV₁ pred. = 18,20 % (15,80; 22,55); pO₂ = 53,85 mmHg (48,15; 56,85); pCO₂ = 51,55 mmHg (47,58; 53,25)) participated in the study. In NIV, the cycle endurance time was significantly longer ($p = 0,012$; 593 sec. (396,25; 1095,00) in NIV, in comparison with 387,50 sec. (290,00; 567,50) in Control) and dyspnea at the end of exercise was significantly lower ($p < 0,001$; 3 (1,25; 4) in NIV, compared to 5 (4,00; 6,75) in Control). The systolic blood pressure was significantly lower at the end of exercise and at recovery in NIV (end: $p = 0,002$; 130 mmHg (105; 145) in NIV, in comparison with 135 mmHg (115; 160) in Control; recovery: $p = 0,009$; 110 mmHg (93,75; 120) in NIV, in comparison to 120 mmHg (100,00; 130,00) in Control). In NIV, the tcpCO₂ was significantly lower at all times of measurement (Baseline: $p < 0,001$; 44,15 mmHg (41,25; 47,38) in NIV, in comparison with 50,45 mmHg (45,60; 54,90) in Control; Isotime: $p < 0,001$; 49,10 mmHg (44,93;

52,43) in NIV compared to 55,40 mmHg (51,30; 60,60) in Control; End: $p < 0,001$; 50,00 mmHg (45,38; 54,65) in NIV in comparison with 55,4 mmHg (51,80; 60,60) in Control; Recovery: $p < 0,001$; 45,40 mmHg (42,40; 49,10) in NIV compared to 50,55 (47,25; 55,20) in Control). Furthermore, in NIV the SpO₂ was significantly higher at recovery ($p = 0,023$; 98 % (96,00; 99,00) in NIV in comparison with 97 % (95,75; 99,00) in Control) and the heart rate was significantly higher at baseline and at recovery (baseline: $p = 0,008$; 91,00 bpm (83,25; 99,75) in NIV compared to 86,00 bpm (78,25; 90,75) in Control; recovery: $p = 0,018$; 94,00 bpm (83,00; 99,00) in NIV in comparison with 85,50 bpm (79,00; 95,00) in Control). Regarding the results of the NIRS System, no clear effects of NIV could be observed, due to a lack of significance and consistency of results.

In conclusion, high pressure NIV with oxygen supplementation increases cycle endurance time, reduces exertional dyspnea and the levels of carbon dioxide throughout exercise. Furthermore it shows beneficial effects on oxygen saturation.

9 Abbildungsverzeichnis

	Seitenzahl
Abbildung 1, Studiendesign, Ablauf des Crossovermodells	43
Abbildung 2, Studienaufbau im Modus „Kontrolle“	45
Abbildung 3, Studienaufbau im Modus „NIV“	45
Abbildung 4, PortaLite mit Batterieträger und Sensor	53
Abbildung 5, Box-Plots der Mediane der Ausdauerzeit	62
Abbildung 6, Individuelle Ausdauerzeiten der Studienteilnehmer	63
Abbildung 7, mediane Werte von Dyspnoe und Fatigue der Beine	64
Abbildung 8, mediane Messwerte des syst. und diast. Blutdrucks	65
Abbildung 9, mediane Messwerte des tcpCO ₂	66
Abbildung 10, mediane SpO ₂ Messwerte	67
Abbildung 11, mediane Messwerte der Herzfrequenz	68
Abbildung 12, mediane Messwerte des TSI	69
Abbildung 13, mediane Messwerte des HHb	70

10 Tabellenverzeichnis

	Seitenzahl
Tabelle 1, GOLD Stadieneinteilung nach Obstruktionsgrad	20
Tabelle 2, GOLD Stadieneinteilung A-D	21
Tabelle 3, Medikamentöse Dauertherapie der COPD	24
Tabelle 4, Tests auf Normalverteilung	57
Tabelle 5, Anthropometrische Daten der Studienteilnehmer	59
Tabelle 6, Unterschiede der Behandlungseffekte	61
Tabelle 7, Tests auf Normalverteilung (vollständig)	121
Tabelle 8, Überprüfung von Carry-over und Periodeneffekten	124
Tabelle 9, Korrelationsanalyse	126
Tabelle 10, Korrelationsanalyse (Fortsetzung)	127
Tabelle 11, Korrelationsanalyse (Fortsetzung)	128
Tabelle 12, NIV-Non Responder vs. NIV-Responder	129

11 Literaturverzeichnis

- Abajobir, A., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Aboyans, V., ... Gupta, P. C. (2017). Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)
- Adeloye, D., Chua, S., Lee, C., Basquill, C., Papana, A., Theodoratou, E., ... Global Health Epidemiology Reference, G. (2015). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*. <https://doi.org/10.7189/jogh.05-020415>
- Agustí, A., Edwards, L. D., Rennard, S. I., MacNee, W., Tal-Singer, R., Miller, B. E., ... Celli, B. (2012). Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in copd: A novel phenotype. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037483>
- Aliverti, A., & Macklem, P. T. (2001). How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration*. <https://doi.org/10.1159/000050502>
- Allinson, J. P., Hardy, R., Donaldson, G. C., Shaheen, S. O., Kuh, D., & Wedzicha, J. A. (2016). The presence of chronic mucus hypersecretion across adult life in relation to chronic obstructive pulmonary disease development. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.201511-2210OC>
- Altinoz, H., Adiguzel, N., Salturk, C., Gungor, G., Mocin, O., Takir, H. B., ... Karakurt, Z. (2016). Obesity might be a good prognosis factor for COPD patients using domiciliary noninvasive mechanical ventilation. *International Journal of COPD*. <https://doi.org/10.2147/COPD.S108813>
- Ambrosino, N., Nava, S., Torbicki, A., Riccardi, G., Fracchia, C., Opasich, C., & Rampulla, C. (1993). Haemodynamic effects of pressure support and PEEP ventilation by nasal route in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. <https://doi.org/10.1136/thx.48.5.523>
- Ambrosino, N., & Xie, L. (2017). The Use of Non-invasive Ventilation during Exercise Training in COPD Patients. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1298582>

- Ankjærgaard, K. L., Tønnesen, P., Laursen, L. C., Hansen, E. F., Andreassen, H. F., & Wilcke, J. T. (2016). Home Non Invasive Ventilation (NIV) treatment for COPD patients with a history of NIV-treated exacerbation; a randomized, controlled, multi-center study. *BMC Pulmonary Medicine*. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0184-6>
- Anto, J. M., Vermeire, P., Vestbo, J., & Sunyer, J. (2001). Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.17509820>
- ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. (2003). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.2.211>
- Bagdonas, E., Raudoniute, J., Bruzauskaite, I., & Aldonyte, R. (2015). Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *International Journal of COPD*. <https://doi.org/10.2147/COPD.S82518>
- Baghai-Ravary, R., Quint, J. K., Goldring, J. J. P., Hurst, J. R., Donaldson, G. C., & Wedzicha, J. A. (2009). Determinants and impact of fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.022>
- Baraldo, S., Turato, G., & Sietta, M. (2012). Pathophysiology of the small airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*. <https://doi.org/10.1159/000341382>
- Barnes, P. J. (2016). Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
- Barr, R. G., Bluemke, D. A., Ahmed, F. S., Carr, J. J., Enright, P. L., Hoffman, E. A., ... Watson, K. E. (2010). Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808836>
- Bhatt, S. P., & Dransfield, M. T. (2013). Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.05.001>
- Bhattacharyya, D., Prasad, B., Tampi (Retd), P. S., & Ramprasad, R. (2011). Early

- predictors of success of non-invasive positive pressure ventilation in hypercapnic respiratory failure. *Medical Journal Armed Forces India*.
[https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0377-1237\(11\)60075-0](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S0377-1237(11)60075-0)
- Bianchi, L., Foglio, K., Pagani, M., Vitacca, M., Rossi, A., & Ambrosino, N. (1998). Effects of proportional assist ventilation on exercise tolerance in COPD patients with chronic hypercapnia. *European Respiratory Journal*.
<https://doi.org/10.1183/09031936.98.11020422>
- Bianchi, L., Foglio, K., Porta, R., Baiardi, P., Vitacca, M., & Ambrosino, N. (2002). Lack of additional effect of adjunct of assisted ventilation to pulmonary rehabilitation in mild COPD patients. *Respiratory Medicine*.
<https://doi.org/10.1053/rmed.2001.1287>
- Bolliger, D., Steiner, L. A., Kasper, J., Aziz, O. A., Filipovic, M., & Seeberger, M. D. (2007). The accuracy of non-invasive carbon dioxide monitoring: A clinical evaluation of two transcutaneous systems. *Anaesthesia*.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.04987.x>
- Borel, J. C., Pepin, J. L., Pison, C., Vesin, A., Gonzalez-Bermejo, J., Court-Fortune, I., & Timsit, J. F. (2014). Long-term adherence with non-invasive ventilation improves prognosis in obese COPD patients. *Respirology*. <https://doi.org/10.1111/resp.12327>
- Borg, G. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. <https://doi.org/10.1249/00005768-198205000-00012>
- Borghi-Silva, A., Oliveira, C. C., Carrascosa, C., Maia, J., Berton, D. C., Queiroga, F., ... Neder, J. A. (2008). Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax*.
<https://doi.org/10.1136/thx.2007.090167>
- Borghi-Silva, A., Mendes, R. G., Toledo, A. C., Malosá Sampaio, L. M., da Silva, T. P., Kunikushita, L. N., ... Costa, D. (2010). Adjuncts to physical training of patients with severe COPD: oxygen or noninvasive ventilation? *Respiratory Care*.
- Borghi-Silva, A., Reis, M. S., Mendes, R. G., Pantoni, C. B. F., Simões, R. P., Martins, L. E. B., & Catai, A. M. (2008). Noninvasive ventilation acutely modifies heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respiratory Medicine*.
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.03.016>

- Bott, J., Carroll, M. P., Conway, J. H., Keilty, S. E., Ward, E. M., Brown, a M., ... Wedzicha, J. a. (1993). Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90696-E](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90696-E)
- Breslin, E., van der Schans, C., Breukink, S., Meek, P., Mercer, K., Volz, W., & Louie, S. (1998). Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD. *Chest*. <https://doi.org/10.1378/chest.114.4.958>
- Brochard, L., Mancebo, J., Wysocki, M., Lofaso, F., Conti, G., Rauss, A., ... Lemaire, F. (1995). Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJM199509283331301>
- Buch, P., Friberg, J., Scharling, H., Lange, P., & Prescott, E. (2003). Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00051502>
- Buist, A. S., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gillespie, S., Burney, P., Mannino, D. M., ... Nizankowska-Mogilnicka, E. (2007). International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61377-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61377-4)
- Burtin, C., Saey, D., Saglam, M., Langer, D., Gosselink, R., Janssens, W., ... Troosters, T. (2012). Effectiveness of exercise training in patients with COPD: The role of muscle fatigue. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/09031936.00111811>
- Carreiro, A., Santos, J., & Rodrigues, F. (2013). Impact of comorbidities in pulmonary rehabilitation outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.12.004>
- Casaburi, R. (2005). Factors determining constant work rate exercise tolerance in COPD and their role in dictating the minimal clinically important difference in response to interventions. In *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. <https://doi.org/10.1081/COPD-200050576>
- Celli, B. R., MacNee, W., Agusti, A., Anzueto, A., Berg, B., Buist, A. S., ... ZuWallack, R. (2004). Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A

- summary of the ATS/ERS position paper. *European Respiratory Journal*.
<https://doi.org/10.1183/09031936.04.00014304>
- Celli, B. R., Cote, C. G., Marin, J. M., Casanova, C., Montes de Oca, M., Mendez, R. a, ... Cabral, H. J. (2004). The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021322>
- Chan, E. D., Chan, M. M., & Chan, M. M. (2013). Pulse oximetry: Understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respiratory Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.02.004>
- Chandra, D., Stamm, J. A., Taylor, B., Ramos, R. M., Satterwhite, L., Krishnan, J. A., ... Holgún, F. (2012). Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.201106-1094OC>
- Chaouat, A., Weitzenblum, E., Krieger, J., Ifoundza, T., Oswald, M., & Kessler, R. (1995). Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.1.7812577>
- Cheyne, W. S., Williams, A. M., Harper, M. I., & Eves, N. D. (2016). Heart-lung interaction in a model of COPD: importance of lung volume and direct ventricular interaction. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00458.2016>
- Cho, S. H., Lin, H. C., Ghoshal, A. G., Abdul Muttalif, A. R. Bin, Thanaviratananich, S., Bagga, S., ... Wang, D. Y. (2016). Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy and Asthma Proceedings*. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3925>
- Cosio, M. G., & Majo, J. (2002). Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: Role of T cells. *Chest*. https://doi.org/10.1378/chest.121.5_suppl.160S
- Costes, F., Agresti, A., Court-Fortune, I., Roche, F., Vergnon, J. M., & Barthélémy, J. C. (2003). Noninvasive ventilation during exercise training improves exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Cardiopulmonary*

Rehabilitation. <https://doi.org/10.1097/00008483-200307000-00008>

- Craig, T. J., & Henao, M. P. (2018). Advances in managing COPD related to α_1 - antitrypsin deficiency, an under-recognized genetic disorder. *Allergy*. <https://doi.org/10.1111/all.13558>
- Cranston, J. M., Crockett, A. J., Moss, J. R., & Alpers, J. H. (2005). Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001744>
- Crisafulli, E., Costi, S., Luppi, F., Cirelli, G., Cilione, C., Coletti, O., ... Clini, E. M. (2008). Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax*. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.086371>
- Cuomo, A., Delmastro, M., Ceriana, P., Nava, S., Conti, G., Antonelli, M., & Iacobone, E. (2004). Noninvasive mechanical ventilation as a palliative treatment of acute respiratory failure in patients with end-stage solid cancer. *Palliative Medicine*. <https://doi.org/10.1191/0269216304pm933oa>
- Curtis, J. R., Cook, D. J., Sinuff, T., White, D. B., Hill, N., Keenan, S. P., ... Levy, M. M. (2007). Noninvasive positive pressure ventilation in critical and palliative care settings: Understanding the goals of therapy. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000256725.73993.74>
- Dacosta Dibonaventura, M., Paulose-Ram, R., Su, J., McDonald, M., Zou, K. H., Wagner, J. S., & Shah, H. (2012). The impact of COPD on quality of life, productivity loss, and resource use among the elderly united states workforce. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.634863>
- De-Torres, J. P., Wilson, D. O., Sanchez-Salcedo, P., Weissfeld, J. L., Berto, J., Campo, A., ... Zulueta, J. J. (2015). Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Development and validation of the COPD lung cancer screening score. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.201407-1210OC>
- De Backer, L., Vos, W., Dieriks, B., Daems, D., Verhulst, S., Vinchurkar, S., ... De Backer, W. (2011). The effects of long-term noninvasive ventilation in hypercapnic COPD patients: a randomized controlled pilot study. *International Journal of*

- Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. <https://doi.org/10.2147/COPD.S22823>
- Debigaré, R., & Maltais, F. (2008). The major limitation to exercise performance in COPD is lower limb muscle dysfunction. *Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.90336.2008a>
- Definition of chronic bronchitis. (1965). *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(65\)92953-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(65)92953-3)
- Dempsey, J. A., Sheel, A. W., St. Croix, C. M., & Morgan, B. J. (2002). Respiratory influences on sympathetic vasomotor outflow in humans. *Respiration Physiology*. [https://doi.org/10.1016/S0034-5687\(01\)00327-9](https://doi.org/10.1016/S0034-5687(01)00327-9)
- Domej, W., Oetl, K., & Renner, W. (2014). Oxidative stress and free radicals in COPD- Implications and relevance for treatment. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. <https://doi.org/10.2147/COPD.S51226>
- Domingo, C., Canturri, E., Luján, M., Moreno, A., Espuelas, H., & Marín, A. (2006). Transcutaneous Measurement of Partial Pressure of Carbon Dioxide and Oxygen Saturation: Validation of the SenTec Monitor. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*. [https://doi.org/10.1016/S1579-2129\(06\)60454-0](https://doi.org/10.1016/S1579-2129(06)60454-0)
- Dreher, M., Storre, J. H., Schmoor, C., & Windisch, W. (2010). High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: A randomised crossover trial. *Thorax*. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.124263>
- Dretzke, J., Moore, D., Dave, C., Mukherjee, R., Price, M. J., Bayliss, S., ... Turner, A. M. (2016). The effect of domiciliary noninvasive ventilation on clinical outcomes in stable and recently hospitalized patients with COPD: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of COPD*. <https://doi.org/10.2147/COPD.S104238>
- Duiverman, M. L., Arellano-Maric, M. P., & Windisch, W. (2016). Long-term noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic respiratory failure: Assisting the diaphragm, but threatening the heart? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000239>
- Eisner, M. D., Anthonisen, N., Coultas, D., Kuenzli, N., Perez-Padilla, R., Postma, D., ... Balmes, J. R. (2010). An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.

<https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1757ST>

- Elliott, M. W., Adams, L., Cockcroft, A., MacRae, K. D., Murphy, K., & Guz, A. (1991). The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *The American Review Of Respiratory Disease*. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/144.4.826>
- Emtner, M., Porszasz, J., Burns, M., Somfay, A., & Casaburi, R. (2003). Benefits of Supplemental Oxygen in Exercise Training in Nonhypoxemic Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.200212-1525OC>
- Ferrari, M., Mottola, L., & Quaresima, V. (2004). Principles, Techniques, and Limitations of Near Infrared Spectroscopy. *Canadian Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1139/h04-031>
- Ferrari, M., Muthalib, M., & Quaresima, V. (2011). The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology: Recent developments. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0230>
- Gagnon, P., Guenette, J. a, Langer, D., Laviolette, L., Mainguy, V., Maltais, F., ... Saey, D. (2014). Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. <https://doi.org/10.2147/COPD.S38934>
- Galli, J. A., Krahnke, J. S., James Mamary, A., Shenoy, K., Zhao, H., & Criner, G. J. (2014). Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respiratory Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.03.006>
- Gan, W. Q., Man, S. F. P., Senthilselvan, A., & Sin, D. D. (2004). Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.019588>
- Geldmacher, H., Biller, H., Herbst, A., Urbanski, K., Allison, M., Buist, A. S., ... Welte, T. (2008). Die prävalenz der chronisch obstruktiven lungenerkrankung (COPD) in Deutschland: Ergebnisse der BOLD-Studie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1105858>
- Gibson, G. J., Loddenkemper, R., Sibille, Y., & Lundbäck, B. (2013). The European Lung

- White Book. <https://doi.org/10.1183/2312508X.10003015>
- GOLD. (2018). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 Report). *Global Obstructive Lung Disease*. <https://doi.org/10.1097/00008483-200207000-00004>
- Gosker, H. R., van Mameren, H., van Dijk, P. J., Engelen, M. P. K. J., van der Vusse, G. J., Wouters, E. F. M., & Schols, A. M. W. J. (2002). Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00762001>
- Graat-Verboom, L., Spruit, M. A., van den Borne, B., Smeenk, F. W. J. M., Martens, E. J., Lunde, R., & Wouters, E. F. M. (2009). Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: An underestimated systemic component. *Respiratory Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.02.014>
- Guarascio, A. J., Ray, S. M., Finch, C. K., & Self, T. H. (2013). The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *ClinicoEconomics and Outcomes Research : CEOR*. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S34321>
- Han, M. K., Postma, D., Mannino, D. M., Giardino, N. D., Buist, S., Curtis, J. L., & Martinez, F. J. (2007). Gender and chronic obstructive pulmonary disease: why it matters. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.200704-553CC>
- Hanania, N. A., Müllerova, H., Locantore, N. W., Vestbo, J., Watkins, M. L., Wouters, E. F. M., ... Sharafkhaneh, A. (2011). Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0472OC>
- Harms, C. A., Babcock, M. A., McClaran, S. R., Pegelow, D. F., Nickle, G. A., Nelson, W. B., & Dempsey, J. A. (1997). Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.82.5.1573>
- Harms, C. a, Wetter, T. J., St Croix, C. M., Pegelow, D. F., & Dempsey, J. a. (2000). Effects of respiratory muscle work on exercise performance. *J Appl Physiol*.

- Hawkins, P., Johnson, L. C., Nikolettou, D., Hamnegård, C. H., Sherwood, R., Polkey, M. I., & Moxham, J. (2002). Proportional assist ventilation as an aid to exercise training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.853>
- Hnizdo, E., Sullivan, P. A., Bang, K. M., & Wagner, G. (2002). Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: A study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Epidemiology*. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf105>
- Hogg, J. C., McDonough, J. E., Gosselink, J. V., & Hayashi, S. (2009). What Drives the Peripheral Lung-Remodeling Process in Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Proceedings of the American Thoracic Society*. <https://doi.org/10.1513/pats.200907-079DP>
- Hogg, J. C. (2004). Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. In *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16900-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16900-6)
- Hogg, J. C., Chu, F., Utokaparch, S., Woods, R., Elliott, W. M., Buzatu, L., ... Paré, P. D. (2004). The nature of small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032158>
- Horvath, C. M., Brutsche, M. H., Baty, F., & Rüdiger, J. J. (2016). Transcutaneous versus blood carbon dioxide monitoring during acute noninvasive ventilation in the emergency department - a retrospective analysis. *Swiss Medical Weekly*. <https://doi.org/10.4414/smw.2016.14373>
- Houben-Wilke, S., Jörres, R. A., Bals, R., Franssen, F. M. E., Gläser, S., Holle, R., ... Watz, H. (2017). Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences–Comorbidities Network Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0354OC>
- Iepsen, U. W., Munch, G. D. W., Rugbjerg, M., Rinnov, A. R., Zacho, M., Mortensen, S. P., ... Thaning, P. (2016). Effect of endurance versus resistance training on quadriceps muscle dysfunction in COPD: A pilot study. *International Journal of COPD*. <https://doi.org/10.2147/COPD.S114351>

- Ingebrigtsen, T. S., Marott, J. L., Vestbo, J., Nordestgaard, B. G., Hallas, J., & Lange, P. (2015). Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology (Carlton, Vic.)*. <https://doi.org/10.1111/resp.12420>
- Jaramillo, J. D., Wilson, C., Stinson, D. J., Lynch, D. A., Bowler, R. P., Lutz, S., ... Regan, E. A. (2015). Reduced bone density and vertebral fractures in smokers. Men and COPD patients at increased risk. *Annals of the American Thoracic Society*. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201412-591OC>
- Jöbsis, F. (1977). Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.929199>
- Johnson, J. E., Gavin, D. J., & Adams-Dramiga, S. (2002). Effects of training with heliox and noninvasive positive pressure ventilation on exercise ability in patients with severe COPD. *Chest*. <https://doi.org/10.1378/chest.122.2.464>
- Jones, B., Hesford, C. M., & Cooper, C. E. (2013). The use of portable NIRS to measure muscle oxygenation and haemodynamics during a repeated sprint running test. In *Advances in Experimental Medicine and Biology*. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7411-1_26
- Jørgensen, K., Müller, M. F., Nel, J., Upton, R. N., Houltz, E., & Ricksten, S. E. (2007). Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: An MRI study. *Chest*. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2245>
- Jubran, A. (1999). Pulse oximetry. *Critical Care*. https://doi.org/10.1007/978-3-642-28270-6_12
- Kabitz, H.-J.; Windisch, W. (2008). *Klinische Pneumologie, 4. Auflage*. Matthys, H.; Seeger, W.
- Kallet, R. H., Faarc, R. R. T., & Diaz, J. V. (2009). The Physiologic Effects of Noninvasive Ventilation. *Daedalus (Boston)*.
- Kendrick, K. R., Baxi, S. C., & Smith, R. M. (2000). Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. *Journal of Emergency Nursing*. <https://doi.org/10.1067/men.2000.107012>
- Kessler, R., Partridge, M. R., Miravittles, M., Cazzola, M., Vogelmeier, C., Leynaud, D.,

- & Ostinelli, J. (2011). Symptom variability in patients with severe COPD: A pan-European crosssectional study. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/09031936.00051110>
- Kime, R., Fujioka, M., Osawa, T., Takagi, S., Niwayama, M., Kaneko, Y., ... Katsumura, T. (2013). Which Is the best indicator of muscle oxygen extraction during exercise using NIRS?: Evidence that HHb is not the candidate. In *Advances in Experimental Medicine and Biology*. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7411-1_23
- Kirkham, P. A., & Barnes, P. J. (2013). Oxidative stress in COPD. *Chest*. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2664>
- Köhnlein, T., Windisch, W., Köhler, D., Drabik, A., Geiseler, J., Hartl, S., ... Welte, T. (2014). Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: A prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70153-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70153-5)
- Kojima, S., Sakakibara, H., Motani, S., Hirose, K., Mizuno, F., Ochiai, M., & Hashimoto, S. (2007). Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and the Relationship between Age and Smoking in a Japanese Population. *Journal of Epidemiology*. <https://doi.org/10.1093/aje/155.5.478>
- Koopman, M., Spruit, M. A., Franssen, F. M. E., Delbressine, J., Wouters, E. F., Mathew, D., ... Vanfleteren, L. (2019). Effects of Non-Invasive Ventilation Combined with Oxygen Supplementation on Exercise Performance in COPD Patients with Static Lung Hyperinflation and Exercise-Induced Oxygen Desaturation: A Single Blind, Randomized Cross-Over Trial. *Journal of Clinical Medicine*. <https://doi.org/10.3390/jcm8112012>
- Kouijzer, M., Brusse-Keizer, M., & Bode, C. (2018). COPD-related fatigue: Impact on daily life and treatment opportunities from the patient's perspective. *Respiratory Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.011>
- Kreppein, U., Litterst, P., & Westhoff, M. (2016). Hyperkapnisches Atemversagen. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin Und Notfallmedizin*. <https://doi.org/10.1007/s00063-016-0143-2>
- Kunik, M. E., Roundy, K., Veazey, C., Soucek, J., Richardson, P., Wray, N. P., &

- Stanley, M. A. (2005). Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest*. <https://doi.org/10.1378/chest.127.4.1205>
- Labeix, P., Berger, M., Fortune, I. C., Feasson, L., Verges, S., & Costes, F. (2019). Quadriceps endurance increases following cycling exercise with non-invasive ventilation in moderate-to-severe COPD patients. A non-randomized controlled study. *International Journal of COPD*. <https://doi.org/10.2147/COPD.S216347>
- Lewko, A., Bidgood, P. L., Jewell, A., & Garrod, R. (2014). Evaluation of multidimensional COPD-related subjective fatigue following a Pulmonary Rehabilitation programme. *Respiratory Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.09.003>
- Lindenauer, P. K., Stefan, M. S., Shieh, M.-S., Pekow, P. S., Rothberg, M. B., & Hill, N. S. (2014). Outcomes Associated With Invasive and Noninvasive Ventilation Among Patients Hospitalized With Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.5430>
- Lipovec C., N., Beijers, R., van den Borst, B., Doehner, W., Lainscak, M., & Schols, A. M. W. J. (2016). The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. <https://doi.org/10.3109/15412555.2016.1140732>
- Liu, S., Zhou, Y., Wang, X., Wang, D., Lu, J., Zheng, J., ... Ran, P. (2007). Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax*. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.061457>
- Lopez, A. D., Shibuya, K., Rao, C., Mathers, C. D., Hansell, A. L., Held, L. S., ... Buist, S. (2006). Chronic obstructive pulmonary disease: Current burden and future projections. *European Respiratory Journal*, 27(2), 397–412. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00025805>
- Loring, S. H., Garcia-Jacques, M., & Malhotra, A. (2009). Pulmonary characteristics in COPD and mechanisms of increased work of breathing. *Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00008.2009>
- Lukácsovits, J., Carlucci, A., Hill, N., Ceriana, P., Pisani, L., Schreiber, A., ... Nava, S. (2012). Physiological changes during low- and high-intensity noninvasive

ventilation. *European Respiratory Journal*.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00056111>

Lukácsovits, J. & Nava, S. (2013). Inspiratory pressure during noninvasive ventilation in stable COPD: Help the lungs, but do not forget the heart. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/09031936.00161412>

MacDonald, M. I., Shafuddin, E., King, P. T., Chang, C. L., Bardin, P. G., & Hancox, R. J. (2016). Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00509-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00509-3)

Macklem, P. T. (1998). The physiology of small airways. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.5.rsaa-2>

Madsen, H., Brixen, K., & Hallas, J. (2010). Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *The Clinical Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2009.00138.x>

Mahler, D. A., Brent, B. N., Loke, J., Zaret, B. L., & Matthay, R. A. (1984). Right ventricular performance and central circulatory hemodynamics during upright exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Review of Respiratory Disease*.

Maltais, F., Decramer, M., Casaburi, R., Barreiro, E., Burelle, Y., Debigafo, R., ... Wagner, P. D. (2014). An official American thoracic society/european respiratory society statement: Update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0373ST>

Mannino, D. M., & Buist, A. S. (2007). Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61380-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61380-4)

Mannino, D. M., Homa, D. M., Akinbami, L. J., Ford, E. S., & Redd, S. C. (2002). Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *Respiratory Care*.

Márquez-Martín, E., Ruiz, F. O., Ramos, P. C., López-Campos, J. L., Azcona, B. V., &

- Cortés, E. B. (2014). Randomized trial of non-invasive ventilation combined with exercise training in patients with chronic hypercapnic failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.005>
- Marrara, K. T., Di Lorenzo, V. A. P., Jaenisch, R. B., Cabiddu, R., de Oliveira Sato, T., Mendes, R. G., ... Borghi-Silva, A. (2018). Noninvasive Ventilation as an Important Adjunct to an Exercise Training Program in Subjects With Moderate to Severe COPD. *Respiratory Care*. <https://doi.org/10.4187/respcare.05763>
- Martínez-García, M.-A., de la Rosa Carrillo, D., Soler-Cataluña, J.-J., Donat-Sanz, Y., Serra, P. C., Lerma, M. A., ... Valdecillos, M. B. (2013). Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.201208-1518OC>
- Mccarthy, B., Casey, D., Devane, D., Murphy, K., Murphy, E., & Lacasse, Y. (2015). Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003793.pub3>
- McNicholas, W. T. (2009). Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: Overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0347PP>
- Meek, P. M., Schwartzstein, R. M., Adams, L., Altose, M. D., Breslin, E. H., Carrieri-Kohlman, V., ... Titler, M. (1999). Dyspnea: Mechanisms, assessment, and management: A consensus statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.200508-1211ST>
- Menadue, C., Alison, J. a, Piper, A. J., Flunt, D., & Ellis, E. R. (2009). Non-invasive ventilation during arm exercise and ground walking in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Respirology (Carlton, Vic.)*. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01449.x>
- Menadue, C., Piper, A. J., van 't Hul, A. J., & Wong, K. K. (2014). Non-invasive ventilation during exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007714.pub2>

- Minai, O. A., Chaouat, A., & Adnot, S. (2010). Pulmonary hypertension in COPD: Epidemiology, significance, and management: Pulmonary vascular disease: The global perspective. *Chest*. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0087>
- Miravittles, M., Worth, H., Soler Cataluña, J. J., Price, D., De Benedetto, F., Roche, N., ... Ribera, A. (2014). Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: Results from the ASSESS study. *Respiratory Research*. <https://doi.org/10.1186/s12931-014-0122-1>
- Mokdad, A. H., Ballestros, K., Echko, M., Glenn, S., Olsen, H. E., Mullany, E., ... Murray, C. J. L. (2018). The State of US Health, 1990-2016. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0158>
- Murphy, P. B., Rehal, S., Arbane, G., Bourke, S., Calverley, P. M. A., Crook, A. M., ... Hart, N. (2017). Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.4451>
- Niemeijer, V. M., Spee, R. F., Jansen, J. P., Buskermolen, A. B. C., van Dijk, T., Wijn, P., & Kemps, H. M. C. (2017). Test-retest reliability of skeletal muscle oxygenation measurements during submaximal cycling exercise in patients with chronic heart failure. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. <https://doi.org/10.1111/cpf.12269>
- Niewoehner, D. E., Kleinerman, J., & Rice, D. B. (1974). Pathologic Changes in the Peripheral Airways of Young Cigarette Smokers. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJM197410102911503>
- Nuccio, P. F. (2015). What Is the Potential Role of Transcutaneous Carbon Dioxide in Guiding Acute Noninvasive Ventilation? *Respiratory Care*. <https://doi.org/10.4187/respcare.04030>
- O'Donnell, D. E., & Laveneziana, P. (2006). Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. In *European Respiratory Review*. <https://doi.org/10.1183/09059180.00010002>
- O'Donnell, D. E., Webb, K. A., & Neder, J. A. (2015). Lung hyperinflation in COPD: Applying physiology to clinical practice. *COPD Research and Practice*.

<https://doi.org/10.1186/s40749-015-0008-8>

- O'Donnell, D. E., Pelt, W. van, Houwelingen, H. van, Tal-Singer, R., Yates, J., Bakke, P., ... Calverley, P. (2006). Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. <https://doi.org/10.1513/pats.200508-093DO>
- Oliveira, M. F., Arbex, F. F., Alencar, M. C., Souza, A., Sperandio, P. A., Medeiros, W. M., ... Neder, J. A. (2016). Heart Failure Impairs Muscle Blood Flow and Endurance Exercise Tolerance in COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. <https://doi.org/10.3109/15412555.2015.1117435>
- Ozyilmaz, E., Ugurlu, A. O., & Nava, S. (2014). Timing of noninvasive ventilation failure: Causes, risk factors, and potential remedies. *BMC Pulmonary Medicine*. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-19>
- Pantoni, C. B. F., Mendes, R. G., Thommazo, L. Di, Catai, A. M., Sampaio, L. M. M., & Borghi-Silva, A. (2009). Acute application of bilevel positive airway pressure influences the cardiac autonomic nervous system. *Clinics*. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322009001100008>
- Pitta, F., Troosters, T., Spruit, M. A., Probst, V. S., Decramer, M., & Gosselink, R. (2005). Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-855OC>
- Plant, P. K., Owen, J. L., & Elliott, M. W. (2000). Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02323-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02323-0)
- Pride, N. B. (2005). Ageing and changes in lung mechanics. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00079805>
- Quach, A., Giovannelli, J., Chérot-Kornobis, N., Ciuchete, A., Clément, G., Matran, R., ... Dauchet, L. (2015). Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. *Respiratory Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.10.012>
- Reuveny, R., Ben-Dov, I., Gaides, M., & Reichert, N. (2005). Ventilatory support during

- training improves training benefit in severe chronic airway obstruction. *Israel Medical Association Journal*.
- Revitt, O., Sewell, L., Morgan, M. D. L., Steiner, M., & Singh, S. (2013). Short outpatient pulmonary rehabilitation programme reduces readmission following a hospitalization for an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. <https://doi.org/10.1111/resp.12141>
- Ries, A. L. (2005). Minimally clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. In *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. <https://doi.org/10.1081/COPD-200050655>
- Rodriguez, P., Lellouche, F., Aboab, J., Buisson, C. B., & Brochard, L. (2006). Transcutaneous arterial carbon dioxide pressure monitoring in critically ill adult patients. *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-0006-4>
- Roediger, R., Beck-Schimmer, B., Theusinger, O. M., Rusch, D., Seifert, B., Spahn, D. R., ... Baulig, W. (2011). The revised digital transcutaneous PCO₂/SpO₂ ear sensor is a reliable noninvasive monitoring tool in patients after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2010.06.021>
- Romer, L. M., Lovering, A. T., Haverkamp, H. C., Pegelow, D. F., & Dempsey, J. A. (2006). Effect of inspiratory muscle work on peripheral fatigue of locomotor muscles in healthy humans. *Journal of Physiology*. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.099697>
- Rooney, C., & Sethi, T. (2011). The epithelial cell and lung cancer: The link between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. *Respiration*. <https://doi.org/10.1159/000323946>
- Rutten, E. P., Calverley, P. M., Casaburi, R., Agusti, A., Bakke, P., Celli, B., ... Wouters, E. F. M. (2013). Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? *Annals of Nutrition & Metabolism*. <https://doi.org/10.1159/000353211>
- Sabino, P. G., Silva, B. M., & Brunetto, A. F. (2010). Nutritional status is related to fat-free mass, exercise capacity and inspiratory strength in severe chronic obstructive

- pulmonary disease patients. *Clinics*. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322010000600007>
- Saetta, M., Di Stefano, A., Turato, G., Facchini, F. M., Curbino, L., Mapp, C. E., ... Fabbri, L. M. (1998). CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.3.9709027>
- Saetta, M., Turato, G., Baraldo, S., Zanin, A., Braccioni, F., Mapp, C. E., ... Fabbri, L. M. (2000). Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.3.9907080>
- Sakao, S., Voelkel, N. F., & Tatsumi, K. (2014). The vascular bed in COPD: Pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *European Respiratory Review*. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007913>
- Sasabuchi, Y., Yasunaga, H., Matsui, H., Lefor, A. T., Horiguchi, H., Fushimi, K., & Sanui, M. (2015). The Dose-Response Relationship Between Body Mass Index and Mortality in Subjects Admitted to the ICU With and Without Mechanical Ventilation. *Respiratory Care*. <https://doi.org/10.4187/respcare.03694>
- Schirnhöfer, L., Lamprecht, B., Vollmer, W. M., Allison, M. J., Studnicka, M., Jensen, R. L., & Buist, A. S. (2007). COPD prevalence in Salzburg, Austria: Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study. *Chest*. <https://doi.org/10.1378/chest.06-0365>
- Schols, A. M., Mostert, R., Soeters, P. B., & Wouters, E. F. (1991). Body composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. <https://doi.org/10.1136/thx.46.10.695>
- Schols, A. M., Broekhuizen, R., Weling-Scheepers, C. a, & Wouters, E. F. (2005). Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/82/1/53> [pii]
- Schroff, P., Hitchcock, J., Schumann, C., Wells, J. M., Dransfield, M. T., & Bhatt, S. P. (2017). Pulmonary rehabilitation improves outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of disease burden. *Annals of the American Thoracic*

- Society*. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201607-551OC>
- Schwarz, S. B., Magnet, F. S., & Windisch, W. (2017). Why High-Intensity NPPV is Favourable to Low-Intensity NPPV: Clinical and Physiological Reasons. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1318843>
- Scott, B. R., Slattery, K. M., Sculley, D. V., Lockie, R. G., & Dascombe, B. J. (2014). Reliability of telemetric electromyography and near-infrared spectroscopy during high-intensity resistance exercise. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2014.07.008>
- SenTec AG, Therwil, S. (n.d.-a). SenTec Digital Monitoring System Bedienungsanleitung. aufgerufen am 22. März, 2019, from https://www.sentec.com/fileadmin/documents/Labeling/Instruction_Manuals/8.0x/HB-005772-j-SDMS_InstructionManual_DE.pdf
- SenTec AG, Therwil, S. (n.d.-b). SenTec V-Sign Broschüre. aufgerufen am 1. April, 2019, from https://www.keller-medical.de/fileadmin/media/archive1/produkte/Adult-CO2_Broschüre_Sentec.pdf
- Shah, N. M., D'Cruz, R. F., & Murphy, P. B. (2018). Update: Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Thoracic Disease*. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.44>
- Sheel, A. W., Derchak, P. A., Morgan, B. J., Pegelow, D. F., Jacques, A. J., & Dempsey, J. A. (2001). Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. *Journal of Physiology*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0277k.x>
- Silverman, E. K., Weiss, S. T., Drazen, J. M., Chapman, H. A., Carey, V., Campbell, E. J., ... Speizer, F. E. (2000). Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.2003112>
- Singh, S., Loke, Y. K., Enright, P., & Furberg, C. D. (2014). Pro-arrhythmic and pro- ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Postgraduate Medical Journal*. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2011-201275rep>
- Snider, G. L., Kleinerman, J., Thurlbeck, W. (1985). The Definition of Emphysema.

- Soler, N., Esperatti, M., Ewig, S., Huerta, A., Agusti, C., & Torres, A. (2012). Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150211>
- Søyseth, V., Bhatnagar, R., Holmedahl, N. H., Neukamm, A., Høiseth, A. D., Hagve, T. A., ... Omland, T. (2013). Acute exacerbation of COPD is associated with fourfold elevation of cardiac troponin T. *Heart*. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302685>
- Spruit, M. A., Singh, S. J., Garvey, C., Zu Wallack, R., Nici, L., Rochester, C., ... Wouters, E. F. M. (2013). An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>
- St. Croix, C. M., Morgan, B. J., Wetter, T. J., & Dempsey, J. A. (2000). Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. *Journal of Physiology*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00493.x>
- Stieglitz, S., Matthes, S., Priegnitz, C., Hagemeyer, L., & Randerath, W. (2016). Comparison of Transcutaneous and Capillary Measurement of PCO₂ in Hypercapnic Subjects. *Respiratory Care*. <https://doi.org/10.4187/respcare.03917>
- Storre, J., Steurer, B., Kabitz H.J., Dreher, M., & Windisch W. (2007). Transcutaneous PCO₂ Monitoring During Initiation of Noninvasive Ventilation. *Chest*. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1173>
- Stoller, J., & Aboussouan, L. (2005). Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66781-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66781-5)
- Struik, F. M., Sprooten, R. T. M., Kerstjens, H. A. M., Bladder, G., Zijnen, M., Asin, J., ... Wijkstra, P. J. (2014). Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax*. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205126>
- Stücker, M., Memmel, U., & Altmeyer, P. (2000). Transkutane Sauerstoffpartialdruck-

und Kohlendioxidpartialdruckmessung - Verfahrenstechnik und Anwendungsgebiete. *Phlebologie*.

- Teopompi, E., Tzani, P., Aiello, M., Ramponi, S., Andrani, F., Marangio, E., ... Chetta, A. (2014). Fat-Free Mass Depletion Is Associated With Poor Exercise Capacity Irrespective of Dynamic Hyperinflation in COPD Patients. *Respiratory Care*. <https://doi.org/10.4187/respcare.02709>
- Terzano, C., Romani, S., Conti, V., Paone, G., Oriolo, F., & Vitarelli, a. (2014). Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. <https://doi.org/10.1183/09058180.05.00009405>
- Tew, G. A., Ruddock, A. D., & Saxton, J. M. (2010). Skin blood flow differentially affects near-infrared spectroscopy-derived measures of muscle oxygen saturation and blood volume at rest and during dynamic leg exercise. *European Journal of Applied Physiology*. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1596-2>
- Thornton Snider, J., Romley, J. A., Wong, K. S., Zhang, J., Eber, M., & Goldman, D. P. (2012). The disability burden of COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. <https://doi.org/10.3109/15412555.2012.696159>
- Toledo, A., Borghi-Silva, A., Sampaio, L. M. M., Ribeiro, K. P., Baldissera, V., & Costa, D. (2007). The impact of noninvasive ventilation during the physical training in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clinics*. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322007000200004>
- Trupin, L., Earnest, G., San Pedro, M., Balmes, J. R., Eisner, M. D., Yelin, E., ... Blanc, P. D. (2003). The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00094203>
- Tunsupon, P., & Mador, M. J. (2017). The Influence of Body Composition on Pulmonary Rehabilitation Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Lung*. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0053-y>
- Turato, G., Zuin, R., Miniati, M., Baraldo, S., Rea, F., Beghe, B., ... Sietta, M. (2002). Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. <https://doi.org/10.1164/rccm.2111084>

- Turato, G., Zuin, R., & Saetta, M. (2001). Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration*. <https://doi.org/10.1159/000050478>
- Tzani, P., Aiello, M., Elia, D., Boracchia, L., Marangio, E., Olivieri, D., ... Chetta, A. (2011). Dynamic hyperinflation is associated with a poor cardiovascular response to exercise in COPD patients. *Respir Res*. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-150>
- van 't Hul, A., Gosselink, R., Hollander, P., Postmus, P., & Kwakkel, G. (2004). Acute effects of inspiratory pressure support during exercise in patients with COPD. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00016903>
- van 't Hul, A., Gosselink, R., Hollander, P., Postmus, P., & Kwakkel, G. (2006). Training with inspiratory pressure support in patients with severe COPD. *The European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00036505>
- van Eeden, S. F., & Sin, D. D. (2008). Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*. <https://doi.org/10.1159/000111820>
- van Gestel, A., & Steier, J. (2010). Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Journal of Thoracic Disease*. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2010.02.04.5>
- Vanfleteren, L. E. G. W., Spruit, M. A., Groenen, M., Gaffron, S., Van Empel, V. P. M., Bruijnzeel, P. L. B., ... Franssen, F. M. E. (2013). Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1665OC>
- Vitacca, M., Kaymaz, D., Lanini, B., Vagheggini, G., Ergün, P., Gigliotti, F., ... Paneroni, M. (2018). Non-invasive ventilation during cycle exercise training in patients with chronic respiratory failure on long-term ventilatory support: A randomized controlled trial. *Respirology*. <https://doi.org/10.1111/resp.13181>
- Vogelmeier, C., Buhl, R., Burghuber, O., Criée, C.-P., Ewig, S., Godnic-Cvar, J., ... Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V. (2018). Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie*. <https://doi.org/10.1055/s-0043-125031>
- von Haehling, S., & Anker, S. D. (2010). Cachexia as a major underestimated and unmet

- medical need: Facts and numbers. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. <https://doi.org/10.1007/s13539-010-0002-6>
- Wedzicha, J. A., Miravittles, M., Hurst, J. R., Calverley, P. M. A., Albert, R. K., Anzueto, A., ... Krishnan, J. A. (2017). Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/13993003.02265-2016>
- Wilchesky, M., Ernst, P., Brophy, J. M., Platt, R. W., & Suissa, S. (2012). Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD. Part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest*. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2499>
- Windisch, W., Geiseler, J., Simon, K., Walterspacher, S., Dreher, M., Brambring, J., ... Walterspacher, S. (2018). German National Guideline for Treating Chronic Respiratory Failure with Invasive and Non-Invasive Ventilation: Revised Edition 2017 - Part 1. *Respiration*. <https://doi.org/10.1159/000488001>
- World Health Organization (WHO). (2013). Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. aufgerufen am 22. März, 2019, from https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections2015_2030/en/
- Zhou, L., Li, X., Guan, L., Chen, J., Guo, B., Wu, W., ... Chen, R. (2017). Home noninvasive positive pressure ventilation with built-in software in stable hypercapnic COPD: A short-term prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *International Journal of COPD*. <https://doi.org/10.2147/COPD.S127540>

12 Anhang

Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
<i>CET NIV</i>	,185	20	,072	,876	20	,015
<i>CET Kontrolle</i>	,222	20	,011	,794	20	,001
<i>Dyspnoe Baseline NIV</i>	,348	20	,000	,722	20	,000
<i>Fatigue Baseline NIV</i>	,348	20	,000	,722	20	,000
<i>Dyspnoe Ende NIV</i>	,183	20	,078	,936	20	,205
<i>Fatigue Ende NIV</i>	,229	20	,007	,906	20	,053
<i>RR Sys. Baseline NIV</i>	,149	20	,200	,936	20	,201
<i>RR Dia Baseline NIV</i>	,203	20	,030	,908	20	,057
<i>RR Sys. Ende NIV</i>	,167	20	,145	,925	20	,122
<i>RR Dia. End NIV</i>	,238	20	,004	,891	20	,028
<i>RR Sys. Recovery NIV</i>	,139	18	,200	,963	18	,669
<i>RR Dia. Recovery NIV</i>	,194	18	,070	,902	18	,063
<i>Dyspnoe Baseline Kontrolle</i>	,222	20	,011	,827	20	,002
<i>Fatigue Baseline Kontrolle</i>	,200	20	,036	,873	20	,013
<i>Dyspnoe Ende Kontrolle</i>	,210	20	,021	,925	20	,125
<i>Fatigue Ende Kontrolle</i>	,218	20	,014	,891	20	,028
<i>RR Sys. Baseline Kontrolle</i>	,214	20	,017	,893	20	,030
<i>RR Dia. Baseline Kontrolle</i>	,165	20	,154	,916	20	,081
<i>RR Sys. Ende Kontrolle</i>	,163	20	,175	,943	20	,279
<i>RR. Dia. Ende Kontrolle</i>	,162	20	,180	,930	20	,154
<i>RR Sys. Recovery Kontrolle</i>	,134	19	,200	,969	19	,748
<i>RR Dia. Recovery Kontrolle</i>	,132	19	,200	,966	19	,686

<i>tcpCO₂ Baseline NIV</i>	,140	20	,200	,947	20	,326
<i>tcpCO₂ Isotime NIV</i>	,127	20	,200	,920	20	,098
<i>tcpCO₂ Ende NIV</i>	,131	20	,200	,943	20	,277
<i>tcpCO₂ Recovery NIV</i>	,103	19	,200	,988	19	,996
<i>SpO₂ Baseline NIV</i>	,186	20	,068	,889	20	,026
<i>SpO₂ Isotime NIV</i>	,282	20	,000	,643	20	,000
<i>SpO₂ Ende NIV</i>	,257	20	,001	,664	20	,000
<i>SpO₂ Recovery NIV</i>	,166	19	,175	,921	19	,119
<i>HR Baseline NIV</i>	,138	20	,200	,951	20	,388
<i>HR Isotime NIV</i>	,157	20	,200	,969	20	,728
<i>HR Ende NIV</i>	,132	20	,200	,978	20	,904
<i>HR Recovery NIV</i>	,132	19	,200	,936	19	,223
<i>tcpCO₂ Baseline Kontrolle</i>	,095	20	,200	,959	20	,525
<i>tcpCO₂ Isotime Kontrolle</i>	,099	20	,200	,970	20	,763
<i>tcpCO₂ Ende Kontrolle</i>	,136	20	,200	,931	20	,158
<i>tcpCO₂ Recovery Kontrolle</i>	,161	18	,200	,879	18	,025
<i>SpO₂ Baseline Kontrolle</i>	,228	20	,008	,931	20	,158
<i>SpO₂ Isotime Kontrolle</i>	,217	20	,014	,844	20	,004
<i>SpO₂ Ende Kontrolle</i>	,221	20	,012	,843	20	,004
<i>SpO₂ Recovery Kontrolle</i>	,199	18	,057	,917	18	,116
<i>HR Baseline Kontrolle</i>	,131	20	,200	,962	20	,589
<i>HR Isotime Kontrolle</i>	,104	20	,200	,963	20	,613
<i>HR Ende Kontrolle</i>	,122	20	,200	,960	20	,534
<i>HR Recovery Kontrolle</i>	,132	18	,200	,929	18	,190
<i>TSI Bein Baseline NIV</i>	,259	19	,002	,826	19	,003
<i>TSI Bein Isotime NIV</i>	,285	19	,000	,777	19	,001
<i>TSI Bein End NIV</i>	,222	19	,015	,849	19	,007

<i>TSI Bein Recovery NIV</i>	,151	19	,200	,938	19	,239
<i>TSI Bein Baseline Kontrolle</i>	,208	20	,023	,866	20	,010
<i>TSI Bein Isotime Kontrolle</i>	,169	20	,138	,822	20	,002
<i>TSI Bein Ende Kontrolle</i>	,166	20	,149	,822	20	,002
<i>TSI Bein Recovery Kontrolle</i>	,113	20	,200	,928	20	,139
<i>TSI Thorax Baseline NIV</i>	,129	19	,200	,899	19	,047
<i>TSI Thorax Isotime NIV</i>	,157	19	,200	,892	19	,034
<i>TSI Thorax Ende NIV</i>	,181	19	,104	,862	19	,010
<i>TSI Thorax Recovery NIV</i>	,127	19	,200	,933	19	,199
<i>TSI Thorax Base. Kontrolle</i>	,176	20	,104	,850	20	,005
<i>TSI Thorax Isotime Kontrolle</i>	,191	20	,054	,837	20	,003
<i>TSI Thorax Ende Kontrolle</i>	,189	20	,059	,845	20	,004
<i>TSI Thorax Recov. Kontrolle</i>	,176	20	,107	,904	20	,048
<i>HHb Bein Baseline NIV</i>	,115	19	,200	,957	19	,517
<i>HHb Bein Isotime NIV</i>	,166	19	,182	,848	19	,006
<i>HHb Bein Ende NIV</i>	,141	19	,200	,858	19	,009
<i>HHb Bein Recovery NIV</i>	,173	19	,137	,942	19	,283
<i>HHb Bein Baseline Kontrolle</i>	,112	20	,200	,977	20	,884
<i>HHb Bein Isotime Kontrolle</i>	,177	20	,100	,864	20	,009
<i>HHb Bein Ende Kontrolle</i>	,158	20	,200	,860	20	,008
<i>HHb Bein Recov. Kontrolle</i>	,084	20	,200	,993	20	1,000
<i>HHb Thorax Baseline NIV</i>	,233	19	,008	,923	19	,128
<i>HHb Thorax Isotime NIV</i>	,212	19	,025	,859	19	,010
<i>HHb Thorax Ende NIV</i>	,173	19	,139	,923	19	,127
<i>HHb Thorax Recovery NIV</i>	,228	19	,010	,906	19	,063
<i>HHb Thorax Base. Kontrolle</i>	,175	20	,112	,908	20	,060
<i>HHb Thorax Iso. Kontrolle</i>	,094	20	,200	,985	20	,982

<i>HHb Thorax Ende Kontrolle</i>	,102	20	,200	,988	20	,995
<i>HHb Thorax Recov. Kontr.</i>	,113	20	,200	,963	20	,609

Tabelle 7, Tests auf Normalverteilung; Legende: Zur Übersichtlichkeit wurde 0 vor Kommastelle weggelassen, Base. (=Baseline), Iso. (=Isotime), Recov. (=Recovery), Kontr. (=Kontrolle), CET (=Cycle endurance time, Ausdauerzeit), RR (=Blutdruck nach Riva-Rocci), HR (=Heart rate, Herzfrequenz), TSI (=Tissue saturation index), HHb (=deoxygeniertes Hämoglobin); df= Teilnehmerzahl des statistischen Tests

Überprüfung von Perioden- und Überhangeffekten

<i>Nullhypothese</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Entscheidung</i>
<i>Die Verteilung von Summe Cycle endurance time ist über die Kategorien von Sequenz identisch</i>	0,684	Nullhypothese beibehalten
<i>„(...)“ Dyspnoe Baseline</i>	0,315	Nullhypothese beibehalten
<i>„(...)“ Fatigue Baseline</i>	0,280	Nullhypothese beibehalten
<i>„(...)“ Dyspnoe End</i>	0,105	Nullhypothese beibehalten
<i>„(...)“ Fatigue End</i>	0,105	Nullhypothese beibehalten
<i>„(...)“ RR Systolisch Baseline</i>	0,971	Nullhypothese beibehalten
<i>„(...)“ RR diastolisch Baseline</i>	0,165	Nullhypothese beibehalten
<i>„(...)“ RR systolisch End</i>	0,529	Nullhypothese beibehalten
<i>„(...)“ RR systolisch Recovery</i>	1,000	Nullhypothese beibehalten
<i>„(...)“ RR diastolisch End</i>	0,105	Nullhypothese beibehalten
<i>„(...)“ RR Diastolisch Recovery</i>	0,083	Nullhypothese beibehalten
<i>„(...)“ tcpCO₂ Baseline</i>	0,280	Nullhypothese beibehalten
<i>„(...)“ tcpCO₂ Isotime</i>	0,353	Nullhypothese beibehalten
<i>„(...)“ tcpCO₂ End</i>	0,247	Nullhypothese beibehalten
<i>„(...)“ tcpCO₂ Recovery</i>	0,667	Nullhypothese beibehalten

„(...)“ <i>SpO₂ Baseline</i>	0,043	Nullhypothese ablehnen
„(...)“ <i>SpO₂ Isotime</i>	0,005	Nullhypothese ablehnen
„(...)“ <i>SpO₂ End</i>	0,005	Nullhypothese ablehnen
„(...)“ <i>SpO₂ Recovery</i>	0,222	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>HR Baseline</i>	0,052	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>HR Isotime</i>	0,063	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>HR End</i>	0,075	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>HR Recovery</i>	0,436	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>TSI Bein Baseline</i>	0,720	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>TSI Bein Isotime</i>	0,133	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>TSI Bein End</i>	0,720	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>TSI Bein Recovery</i>	1,000	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>TSI Thorax Baseline</i>	1,000	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>TSI Thorax Isotime</i>	0,912	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>TSI Thorax End</i>	0,739	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>TSI Thorax Recovery</i>	0,971	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>HHb Bein Baseline</i>	0,971	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>HHb Bein Isotime</i>	0,796	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>HHb Bein End</i>	0,796	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>HHb Bein Recovery</i>	0,739	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>HHb Thorax Baseline</i>	1,000	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>HHb Thorax Isotime</i>	0,243	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>HHb Thorax End</i>	0,739	Nullhypothese beibehalten
„(...)“ <i>HHb Thorax Recovery</i>	0,971	Nullhypothese beibehalten

Tabelle 8, Mann-U-Whitney Test zur Überprüfung auf Perioden und Überhangeffekte; Legende: RR (Blutdruck nach Riva-Rocci), HR (Herzfrequenz), TSI (Tissue saturation Index), HHb (Desoxygeniertes Hämoglobin);

Korrelationsanalyse

		<i>Delta Endurance</i>	<i>Gechlecht</i>	<i>BMI</i>	<i>6MWD</i>	<i>6MWD %pred.</i>	<i>pWR</i>	<i>CWRT Watt</i>	<i>O₂ lpm</i>
<i>DeltaEndurance</i>	r	1	-,032	-,194	,068	,035	-,128	-,209	-,144
	p		,895	,411	,776	,885	,592	,375	,545
<i>Gechlecht</i>	r	-,032	1	,385	-,042	-,251	,443	,440	,327
	p	,895		,094	,859	,285	,050	,052	,159
<i>BMI</i>	r	-,194	,385	1	-,044	,083	,402	,420	-,129
	p	,411	,094		,853	,728	,079	,065	,586
<i>6MWD</i>	r	,068	-,042	-,044	1	,934	,571	,538	-,222
	p	,776	,859	,853		,000	,009	,014	,346
<i>6MWD %pred.</i>	r	,035	-,251	,083	,934	1	,488	,456	-,418
	p	,885	,285	,728	,000		,029	,043	,067
<i>pWR</i>	r	-,128	,443	,402	,571	,88	1	,967	-,275
	p	,592	,050	,079	,009	,029		,000	,241
<i>CWRT Watt</i>	r	-,209	,440	,420	,538	,456	,967	1	-,166
	p	,375	,052	,065	,014	,043	,000		,483
<i>O₂</i>	r	-,144	,327	-,129	-,222	-,418	-,275	-,166	1
	p	,545	,159	,586	,346	,067	,241	,483	

Tabelle 9, Korrelationsanalyse; Legende: r=Korrelation nach Pearson; p=zweiseitige Signifikanz; Delta Endurance (=Ausdauerzeit NIV-Ausdauerzeit Kontrolle), BMI (=body mass index), 6MWD (=erreichte Gehstrecke im Sechsminutengehtest), 6MWD %pred.(Anteil vom Sollwert im Sechsminutengehtest), pWR (=peak work rate, maximal erreichte Wattzahl im Eingangstest), CWRT Watt (=Wattzahl bei der Studienmessung durchgeführt wurde), O₂ (= Flussrate der Sauerstoffunterstützung in liter pro minute), IPAP NIV (= inspiratory positive airway pressure NIV), EPAP NIV (= expiratory positive

airway pressure NIV), AF NIV (= Atemfrequenz NIV), FEV₁ %pred. (= Prozent des Sollwerts der Einsekundenkapazität), pO₂ (= art. Sauerstoffpartialdruck in BGA), pCO₂ (= art. Kohlenstoffdioxidpartialdruck in BGA), Magermasse (= fat free mass, gemessen in BIA);

		<i>IPAP NIV</i>	<i>EPAP NIV</i>	<i>AF NIV</i>	<i>FEV₁ %pred</i>	<i>Tiffenau Index</i>	<i>pO₂</i>	<i>pCO₂</i>	<i>Magermasse</i>
<i>deltaEndurance</i>	r	,237	-,069	,027	-,053	,010	,178	,159	-,282
	p	,314	,772	,911	,824	,966	,453	,503	,257
<i>Geschlecht</i>	r	-,008	,073	,368	-,253	,082	-,055	-,086	,784
	p	,974	,761	,110	,282	,730	,817	,720	,000
<i>BMI</i>	r	,430	,417	,298	,375	-,337	-,266	,244	,668
	p	,059	,068	,202	,104	,146	,257	,300	,002
<i>6MWD</i>	r	,136	-,154	-,089	,064	-,153	-,096	,338	,003
	p	,568	,517	,708	,788	,520	,687	,144	,989
<i>6MWD %pred</i>	r	,198	,018	-,191	,309	-,256	-,135	,440	-,127
	p	,403	,941	,419	,185	,276	,570	,053	,615
<i>pWR</i>	r	,268	-,004	-,045	,171	,043	-,199	,394	,572
	p	,254	,987	,850	,472	,858	,401	,085	,013
<i>CWRT Watt</i>	r	,216	,085	-,044	,172	,014	-,290	,346	,613
	p	,361	,721	,853	,468	,954	,214	,136	,007
<i>O₂</i>	r	-,082	-,058	,620	-,436	-,064	-,207	,580	,189
	p	,731	,809	,004	,055	,789	,381	,007	,452

Tabelle 10, Korrelationsanalyse Fortsetzung; Legende: siehe oben;

		<i>IPAP NIV</i>	<i>EPAP NIV</i>	<i>AF NIV</i>	<i>FEV1 %pred</i>	<i>Tiffenau Index</i>	<i>PO₂</i>	<i>PCO₂</i>	<i>Magermasse</i>
<i>IPAP NIV</i>	r	1	-,174	,329	,324	-,501	-,440	,482	,299
	p		,464	,157	,163	,024	,052	,031	,228
<i>EPAP NIV</i>	r	-,174	1	-,049	,592	-,284	-,051	-,069	-,044
	p	,464		,839	,006	,224	,832	,771	,862
<i>AF NIV</i>	r	,329	-,049	1	-,100	,014	-,185	-,106	,492
	p	,157	,839		,674	,953	,434	,655	,038
<i>FEV1 %pred</i>	r	,324	,592	-,100	1	-,352	-,070	,252	-,119
	p	,163	,006	,674		,128	,769	,284	,637
<i>Tiffenau Index</i>	r	-,501	-,284	,014	-,352	1	,283	-,077	,043
	p	,024	,224	,953	,128		,227	,746	,865
<i>PO₂</i>	r	-,440	-,051	-,185	-,070	,283	1	-,469*	-,422
	p	,052	,832	,434	,769	,227		,037	,081
<i>PCO₂</i>	r	,482	-,069	-,106	,252	-,077	-,469*	1	,291
	p	,031	,771	,655	,284	,746	,037		,241
<i>Magermasse</i>	r	,299	-,044	,492	-,119	,043	-,422	,291	1
	p	,228	,862	,038	,637	,865	,081	,241	

Tabelle 11, Korrelationsanalyse Fortsetzung; Legende: siehe oben;

NIV-Non Responder vs. NIV-Responder

<i>Messparameter</i>	<i>Non-Responder (NIV) n = 5</i>	<i>Responder (NIV) n = 15</i>
<i>Ausdauerzeit</i>	310 (245;380)	651 (493,5;1200)
<i>Dyspnoe Base.</i>	1 (0;4)	0 (0;1,25)
<i>Dyspnoe Ende</i>	4 (4;6)	3 (1;4)
<i>Fatigue Base.</i>	0 (0;1)	0 (0;2)
<i>Fatigue Ende</i>	4 (4;5)	5 (4;7)
<i>RR sys. Base.</i>	110 (105;120)	110 (90;121,25)
<i>RR dia. Base.</i>	75 (70;80)	70 (60;80)
<i>RR sys. Ende</i>	145 (140;150)	115 (103,75;132,5)
<i>RR dia. Ende</i>	80 (80;90)	75 (78,75;80)
<i>RR sys. Recov.</i>	120 (110;135)	100 (91,25;113,75)
<i>RR dia. Recov.</i>	75 (70;80)	70 (65;75)
<i>tcpCO₂ Base.</i>	40,2 (39,3;41,4)	45,85 (42,35;47,65)
<i>tcpCO₂ Iso.</i>	44,2 (43,9;45,3)	50,55 (48,88;53,25)
<i>tcpCO₂ Ende</i>	44,2 (43,9;45,3)	51,65 (49,63;54,7)
<i>tcpCO₂ Recov.</i>	44 (40,9;44,2)	46,7 (43,15;49,4)
<i>SpO₂ Base.</i>	98 (96;99)	99 (98;100)
<i>SpO₂ Iso.</i>	96 (95;98)	98 (96;99,25)
<i>SpO₂ Ende</i>	96 (95;98)	98 (96;99)
<i>SpO₂ Recov.</i>	98 (96;98)	99 (97;99,5)
<i>HR Base.</i>	100 (87;102)	91 (86,5;96)
<i>HR Iso.</i>	114 (101;119)	99 (89,5;110)
<i>HR Ende</i>	114 (101;119)	102 (90,25;119,25)
<i>HR Recov.</i>	99 (88;106)	94 (84;97)

Tabelle 12, NIV-Non Responder vs. NIV-Responder, Ergebnisse der Messungen mit NIV-Unterstützung im Vergleich; Legende: Einheiten der Messparameter: Ausdauerzeit (s); Dyspnoe (Borg Skala); Fatigue (Borg Skala); RR (mmHg), tcpCO₂ (mmHg); SpO₂ (%); HR (bpm); TSI (%); HHb (%); Abkürzungen: Base.= Baseline (Start der Studienmessung); End= Belastungsende (Abbruchzeitpunkt der Studienmessung); Iso.= Isotime (Abbruchzeitpunkt in anderer Studienmessung); Recov.= Recovery (5 Minuten nach Belastungsende); RR = Blutdruck nach Riva-Rocci;

13 Publikationen

(R Gloeckl et al. 2018):

Gloeckl R PhD, Andrianopoulos V PhD, Stegemann A, Oversohl J, Schneeberger T, Schoenheit-Kenn U, Hitzl W PhD, Dreher M MD, Koczulla AR MD, Kenn K MD; “High-pressure non-invasive ventilation during exercise in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: A randomized, controlled, cross-over trial”. *Respirology* (2018), DOI:10/1111/resp.13399

(T Schneeberger et al. 2018):

Schneeberger T, Stegemann A, Gloeckl R PhD, Schoenheit-Kenn U, Koczulla AR MD; Kenn K MD; „Akute Effekte einer nicht-invasiven Beatmung während Training bei hyperkapnischen COPD Patienten – eine randomisierte cross-over Studie“. *Pneumologie* (2018), 72 (S 01) DOI:10.1055/s-0037-1619272; Konferenzpaper: 59. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

(R Gloeckl et al. 2017):

Gloeckl R PhD, Oversohl J, Andrianopoulos V PhD, Stegemann A, Kenn K MD; „Acute effects of non-invasive ventilation during exercise in hypercapnic COPD patients – preliminary results of a randomized cross-over trial”. *European Respiratory Journal* (2017) 50: PA3450; DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA3450

14 Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Bartsch, Basler, Baum, Baranowski, Becker, Berger, Best, Bette, Bien, Bliemel, Bolm, Brehm, Bücking, Cetin, Czubayko, Daut, Depboylu, del Rey, Dettmeyer, Dodel, Donner- Banzhoff, Efe, Ellenrieder, Fendrich, Feuser, Fisseni, Fuchs-Winkelmann, Graz, Greene, Gress, Grundmann, Grzeschik, Hertl, Heverhagen, Hilt, Hofer, Höffken, Hofmann, Höglinger, Hoyer, Hundt, Jerrentrup, Kann, Kenn, Kill, Kinscherf, Kircher, Klose, Knipper, Koch, Koczulla, König, Konrad, Koolman, Krones, Kruse, Kyvernitakis, Lechler, Lill, Lingenfelder, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Moll, Möller, Mueller, Müller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Nikolaizik, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Preisig- Müller, Pressel, Reese, Richter, Riera-Knorrenschild, Riße, Roelcke, Rohlfs, Röhm, Ruchholtz, Schäfer, Schieffer, Schmidt, Schneider, Schofer, Schu, Schulze, Schütt, Schütz, Schwarting, Seifart, Seitz, Sekundo, Steininger, Sommer, Tackenberg, Thum, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wiegand, Wollmer, Wrocklage, Wulf, Zemlin.

15 Danksagung

Zunächst einmal möchte ich mich für die hervorragende Betreuung durch meinen Doktorvater Herr Prof. Kenn bedanken. Durch alle Phasen der Dissertation hinweg hatte Herr Prof. Kenn stets ein offenes Ohr und sehr hilfreiche Ratschläge für etwaige Schwierigkeiten. Mein Dank gilt auch dem gesamten Team der pneumologischen Rehabilitation der Schön Klinik Berchtesgadener Land. Besonders hervorheben will ich hier Herrn Dr. Rainer Glöckl und Frau Antje Stegemann. Herr Glöckl hatte eine betreuende Rolle durch die ganze Studie hinweg, ohne seine wissenschaftliche Expertise und Hilfe wäre das Projekt nicht möglich gewesen. Frau Stegemann überwachte als Atmungstherapeutin die NIV- Beatmung der Patienten. Ohne ihren großen Einsatz hätte die Studie nie stattfinden können. Außerdem will ich mich bei Werner Cassel bedanken, der eine prüfende und beratende Rolle bei der statistischen Auswertung der Daten übernommen hat.

Meine Familie hat mich stets bei diesem Projekt unterstützt. Ohne Ihre Hilfe und vor allem die Ermutigungen meiner Mutter, wäre diese Dissertation wohl nicht zustande gekommen.